

**STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN
WÄHREND UND NACH DAUERINFUSION
VON GLUCOSE AM MENSCHEN**

Bernhard Vigener

1975

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München Schwabing (Chefarzt Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes, München
(gemeinsame Leitung Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN WÄHREND UND NACH DAUERINFUSION
VON GLUCOSE AM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
BERNHARD VIGENER
aus Albaching

München 1975

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Mitberichterstatter: -

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.4.1975



INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
I. <u>EINLEITUNG</u>	1
II. <u>MATERIAL UND METHODIK</u>	3
A. Durchführung der Untersuchungen und Patientengut	3
B. Untersuchungsmethoden	
1. Bestimmung der Blutglucose	5
2. Bestimmung des Seruminsulins	6
3. Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum	10
4. Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut	12
5. Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Blut	13
C. Statistische Auswertung	15
III. <u>ERGEBNISSE</u>	
A Abbildungen	17
B Tabellen	22
C Ergebnisse	33
IV. <u>DISKUSSION</u>	
A Besprechung des vorliegenden Schrifttums	41
B Diskussion der eigenen Ergebnisse	48
V. <u>Zusammenfassung</u>	57
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	60
Lebenslauf	

I. Einleitung

Glucose ist der wichtigste Stimulus für die Freisetzung des Insulins aus den B-Zellen der Pankreas. Dieser Mechanismus bildet die Grundlage aller Funktionstests zur Erkennung von Frühstadien des Diabetes mellitus. Nachdem man die Bedeutung gastrointestinaler Hormone für die Insulinsekretion erkannt hatte, trat die früher häufig angewandte intravenöse Glucosebelastung in den Hintergrund. Obwohl der orale Glucosetoleranztest die beste Funktionsprobe zur frühzeitigen Erfassung von Störungen der Glucosehomöostase darstellt (19, 32), wurde versucht, durch eine kontinuierliche Zufuhr von Glucose, die diagnostische Relevanz intravenös verabreichter Glucose zu verbessern. Sicherlich bedeutet die kontinuierliche parenterale Zufuhr von Glucose im Gegensatz zur schnellen intravenösen Verabreichung eine bessere Angleichung an das physiologische Regulationssystem. Mittels Glucosedauerinfusionen ist es also ebenfalls möglich, Störungen der Glucosehomöostase frühzeitig zu erkennen. Diese Methode wurde jedoch bisher als diagnostisches Verfahren nur von wenigen Arbeitsgruppen angewandt (26, 33, 36, 45).

Eine weitaus größere Bedeutung besitzt die Glucose in der parenteralen Ernährung, da sie neben den Zuckeraustauschstoffen zu den wichtigsten Kalorienträgern der Infusionstherapie zählt. Der unbegrenzten Anwendung bei bestimmten Krankheitsbildern, wie zum Beispiel bei Vorliegen eines subklinischen oder manifesten

Diabetes, in der postoperativen Phase sowie bei anderen schweren Erkrankungen, sind jedoch gewisse Grenzen gesetzt (7, 37). Bei stoffwechselgesunden Personen wird intravenös verabreichte Glucose zu 10 - 20 % in der Leber, in einem weitaus größeren Prozentsatz jedoch in der Peripherie verwertet (41).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Wirkung unterschiedlich dosierter, kontinuierlich verabreichter Glucosemengen auf verschiedene Stoffwechselfparameter, besonders jedoch im Hinblick auf die Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen zu untersuchen. Die Möglichkeit einer breiteren Anwendung von Glucosedauerinfusionen in der Frühdiagnostik des Diabetes mellitus sollte durch Vergleiche mit früher nach oraler Applikation gewonnener Ergebnisse überprüft werden. Vergleichbare Basalbedingungen waren am besten durch stoffwechselgesunde Probanden gewährleistet.

Wegen der häufigen Anwendung der Glucose in der Infusionstherapie schien es ebenfalls von Bedeutung, die Änderung wichtiger Stoffwechselfparameter, wie die Blutglucosekonzentrationen in den verschiedenen Gefäßbezirken, die Seruminsulinkonzentrationen, die Konzentrationen der freien Fettsäuren sowie Laktat und Pyruvat im Blut, während und nach Dauerinfusion unterschiedlicher Glucosemengen zu beobachten. Dies schien um so wichtiger, als die ebenfalls in der Infusionstherapie häufig angewandten Zuckeraustauschstoffe, wie z.B. Fructose und Xylit, im Vergleich zu Glucose ein weitgehend anderes metabolisches Verhalten zeigen (10, 13, 14, 22).

II. Material und Methodik

A. Durchführung der Untersuchungen und Patientengut

Die Untersuchungen wurden bei 45 stoffwechselgesunden, freiwilligen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren (23 - 30 Jahre) durchgeführt. Das Körpergewicht betrug maximal 110 % des entsprechenden Idealgewichtes. Alle Personen wurden angewiesen, sich mindestens 3 Tage vor der Untersuchung kohlenhydratreich zu ernähren (mindestens 200 g Kohlenhydrate pro Tag). Nach einer Fastenperiode von 10 bis 12 Stunden wurden die Untersuchungen zwischen 8 und 1/2 9 Uhr morgens begonnen. In die Cubitalvenen beider Arme wurden Plastikkanülen eingelegt. Über die Cubitalvene des einen Armes erfolgte die Zufuhr der Infusionsflüssigkeit, während aus der Verweilkanüle des anderen Armes Blut für die Analysen entnommen wurde. Die Blutabnahmen erfolgten aus der ungestauten Vene. Kapillarblut wurde aus einer vorher angewärmten Fingebeere entnommen. Es wurde streng darauf geachtet, daß die Entnahmen von Kapillar- und Venenblut jeweils zum gleichen Zeitpunkt erfolgten. Die Blutabnahmen wurden nüchtern, sowie in regelmäßigen Abständen über 4 bis 7 Stunden durchgeführt. Die genauen Abnahmezeiten in den einzelnen Untersuchungsreihen sind den Abbildungen und Tabellen zu entnehmen.

Es wurden folgende Parameter untersucht:

Glucose im Venen- und Kapillarblut mit Doppelenteiweißung und

Doppelanalysen, die freien Fettsäuren und das immunreaktiv meßbare Insulin im Serum, sowie Laktat und Pyruvat im Vollblut. Außerdem wurden Bestimmungen der Harnglucoseausscheidung vor Untersuchungsbeginn und nach Untersuchungsende durchgeführt.

Nach Entnahme des Ausgangswertes wurde Glucose in Form 20 %iger elektrolytfreier Lösungen in verschiedenen Konzentrationen mit einer Infusionspumpe (Infusomat Braun-Melsungen) kontinuierlich zugeführt.

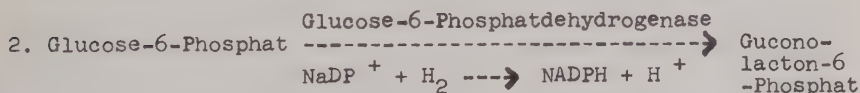
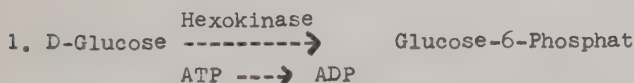
Glucosemengen von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Stunde wurden jeweils 7, 16, 8 Probanden über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert. In 2 weiteren Gruppen mit 8 bzw. 7 Probanden wurde Glucose in einer konstanten Zufuhr rate von 24 g bzw. 48 g/Std. zugeführt. Das Verhalten der angegebenen Stoffwechselfparameter wurde in den einzelnen Untersuchungsgruppen bis zu einem Zeitraum von 30 bis 60 Minuten nach Infusionsende beobachtet. In der Untersuchungsreihe, bei der 48 g Glucose über 6 Stunden in Form 20 %iger Lösungen infundiert wurde, kam es bei einem Probanden zu einer leichten Venenreizung, die sich jedoch nach lokaler Behandlung innerhalb von 48 Stunden zurückbildete.

B. Untersuchungsmethoden

1. Bestimmung der Glucose im kapillären und venösen Blut (38):

Die Bestimmung der Glucose erfolgte enzymatisch mit Hexokinase/
Glucose-6-Phosphatdehydrogenase.

Prinzip: Das Enzym Hexokinase katalysiert die Bildung von Glucose-6-Phosphat aus D-Glucose. Die Phosphatgruppe wird von dem energiereichen Adenosintriphosphat geliefert, das dabei in das energieärmere Adenosindiphosphat übergeht. Unter der Wirkung des Enzyms Glucose-6-Phosphatdehydrogenase wird Glucose-6-Phosphat oxydiert. Als Wasserstoffacceptor dient dabei Nicotinamiddinucleotid (NAD).



Beide Reaktionen verlaufen quantitativ. Die Menge des entstandenen NADPH wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 mμ bestimmt.

Durchführung:

0,1 ml Vollblut wird sofort nach der Abnahme mit 1,0 ml Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert (5 - 10 Minuten bei ca. 3000 U./Min.). 0,2 ml des Überstandes werden zur Bestimmung in

Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke einpipetiert. Man gibt 2,6 ml Pufferlösung, die mit 0,004 M MgSO_4 -Lösung versetzt ist, 0,1 ml NADP und 0,1 ml ATP Lösung dazu. Der Küvetteninhalt wird mit einem Plastikspatel gemischt und seine Extinktion E_1 bei 366 μm im Photometer gegen Luft gemessen. Extinktion E_1 stellt den Leerwert dar. Nun werden 0,22 ml des Gemisches von Hexokinase mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in die Küvette gegeben und nach einer Inkubationszeit von 10 Min. bei Raumtemperatur die Extinktion E_2 am Photometer gegen Luft bestimmt.

Reagenzien:

1. 0,3 M Triäthanolaminpuffer
2. 0,004 M MgSO_4
3. 0,012 M NADP^+
4. 0,016 M ATP
5. Hexokinase 1 mg/ml
6. Glucose-6-Phosphatdehydrogenase 1 mg/ml
7. Perchlorsäure 0,33 N.

2. Bestimmung des Seruminsulins

Die Seruminsulinkonzentrationen wurden für die 6-Stunden Versuche mit der Doppelantikörpermethode nach Hales und Randle (18) bestimmt; für die 4-Stunden Versuche wurde die Isotopenverdünnungsmethode nach Löffler und Weiß verwendet (29). Vergleichende Untersuchungen zwischen beiden Verfahren wiesen einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,965$ auf; gleichzeitig zeigte

sich, daß im Doppelantikörpertest 15 - 20 % höhere Werte gefunden wurden.

Prinzip:

Die radioimmunologische Bestimmung der Seruminsulinkonzentrationen beruht auf der Konkurrenz einer konstanten Menge radioaktiv markierten Insulins mit einer zu bestimmenden Menge nicht markierten Insulins um die Bindungsstellen an einer begrenzten Antikörpermenge. Bei diesem Verfahren läßt sich ein System erstellen, in dem das Verhältnis von antikörpergebundenen und freiem, jodmarkierten Insulin von der Konzentration des nicht-markierten Insulins abhängt. Die Erstbeschreibung dieses Verfahrens erfolgte von Yalow und Berson (44). Der Nachweis des antikörpergebundenen, markierten Insulins erfolgt mit Hilfe der Trennung des freien vom gebundenen Insulins. Die hierfür am meisten verwendeten Verfahren sind die Immunpräzipitation (18, 34) und die Adsorption des freien Insulins an verschiedene Träger (16, 23, 27, 31). Die Methode, bei der die Trennung des freien vom antikörpergebundenen Insulin durch Adsorption des freien Insulins an Dextranbeschichtete Aktivkohle erreicht wird, hat gegenüber der spezifischeren Immunpräzipitation des Insulinantikörperkomplexes den großen Vorteil, daß sie in wesentlich kürzerer Zeit erfolgen kann; außerdem können bei guter Reproduzierbarkeit bis zu 500 Einzelbestimmungen von Seruminsulin bewältigt werden.

Durchführung:

Bis zu ihrer Verwendung werden die Serumproben bei -20° Grad Celsius aufbewahrt. Zunächst gilt es, in einem Vorversuch die optimale Antikörperverdünnung festzustellen. Die Antikörperkonzentration soll dabei so gewählt werden, daß etwa 50 % des zugesetzten markierten Insulins gebunden und durch Zugaben von 10μ E Standardinsulin eine größtmögliche Abnahme der Bindung des markierten Insulins erreicht wird. Da sich durch die Anwesenheit von Serum und Plasma eine um etwa 4 - 10 % höhere Bindung des zugesetzten markierten Insulins an die Aktivkohle ergibt, muß dieser Effekt durch eine Eichkurve ausgeglichen werden. Die Insulinbestimmung der einzelnen Proben erfolgt nun, indem 0,1 ml der zu bestimmenden Probe mit 0,2 ml Albuminpuffer, 0,1 ml Antikörperlösung, 0,1 ml markierten Insulin versetzt werden. Um Fehlerquellen zu vermeiden, werden Dreifachwerte angesetzt.

Zusätzlich soll von jedem Serum ein Wert ohne Zugabe des Antikörpers als Kontrollwert mitbestimmt werden, um zu prüfen, ob die in der Eichkurve ermittelten Werte für die unspezifische Aktivität auch für die einzelnen Serumproben gültig sind.

Anhand der Zählrate des Präzipitates (Messung durch den Szintillationszähler) oder durch die Berechnung des freien, an dextranbeschichtete Aktivkohle gebundenen Insulins, kann durch Vergleich mit einer Eichkurve, die mittels verschiedener Insulinkonzentrationen aufgestellt wurde, der Insulingehalt der einzelnen Proben bestimmt werden.

Reagenzien:

a Doppelantikörpermethode nach Rales und Handle:

1. Insulin Binding Reagent (IBR)

- Antiseren gegen Meerschweincheninsulin
- Antiseren gegen Meerschweinchenprotein vom Kaninchen

2. Jodiertes Insulin (mit J^{125} markiertes Insulin vom Menschen)

3. Puffer:

$NaH^2 PO_4 H_2 O$ 6,2 g

Äthylmercurithiosalicylat-Na 0,25 g

Serumalbumin vom Rind 1 g mit NaOH auf pH 7,4 titriert

4. Standardlösung aus genau bestimmten menschl. Insulin

5. Haemaccel als Filtrierlösung

6. Szintillationsflüssigkeit

Äthanol 750 ml

Dioxan 1500 ml

Naphthalen 250 g

2 - 5 Diphenylooxazol 25 g

Toluol 2550 ml

Bestimmt wurde im Packard Liquid Szintillation Counter

b Verfahren nach Löffler und Weiß:

1. Jodmarkiertes Insulin vom Schwein für radioimmunologische Insulinbestimmungen (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main)
2. Antiinsulin-Serum vom Meerschweinchen (Behringwerke, Marburg, Lahn et al.)

3. Barbitalnatrium Puffersubstand (Merck/Darmstadt)
4. Natriumacetat, wasserfrei, p.A. (Merck Darmstadt)
6. Serumalbumin vom Rind, reinst (Behringwerke, Marburg/Lahn)
7. Dextran, Molekulargewicht 80 000 (Fluka, Buchs, Schweiz)
8. Aktivkohle (Norit A, Part 4-5 u (Serva, Heidelberg)
9. Natriumacid, p.A. (Merck, Darmstadt)
10. Humaninsulin, kristallisiert (Novo Pharmazeutika, Mainz)
11. Insulin vom Schwein, kristallisiert (Farbwerke Hoechst et al.)

3. Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum nach Duncembe (8, 9)

Prinzip:

Die freien Fettsäuren werden durch Kupfernitrat in Kupfersalze übergeführt, die durch Chloroform extrahiert werden. Die entstandenen Salze werden mit Diäthylldithiocarbaminsäure in einen kolorimetrisch bestimmbaren Kupferkomplex übergeführt.

Durchführung:

Mit Chloroform werden die freien Fettsäuren durch Ausschütteln aus dem Serum extrahiert. Dann erfolgt Abtrennung der wässrigen Phase durch Zentrifugation. Eine bestimmte Menge der Chloroformphase wird mit einer exakt definierten Menge Chloroform verdünnt und mit einer Cu^{++} Lösung erneut durchgeschüttelt. Dabei lagern sich Cu^{++} Ionen an die FFS unter Salzbildung an.

Nach erneuter Zentrifugation wird nun in der verbleibenden CHCl_3 -Phase das Cu^{++} mit Diaethyldithiocarbaminsäure unter Bildung eines Farbstoffes nachgewiesen. Die Menge der angelagerten Cu^{++} Ionen ist der Menge der in Chloroform gelösten freien Fettsäuren äquivalent. Bei 436 nm kann durch photometrische Messung die Konzentration der freien Fettsäuren bestimmt werden. Bei jeder Meßreihe werden Doppelbestimmungen ausgeführt und neben 2 Leerwerten, 4 Standardwerte mitbestimmt. Als Standard wird eine Lösung aus Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure geeigneter Molarität benützt.

Auswertung:

$$\frac{\text{Extinktion Probe}}{\text{Extinktion Standard}} \cdot F = \text{mval freie Fettsäuren/ml Serum}$$

Der Faktor F ist abhängig von der Molarität des Standards.

Reagenzien: "Cooper's Reagenz"

1. Kupferreagens

a) Cu-2-Nitrat 6,45 %

b) Triäthanolamin 1 M

c) Essigsäure 1 n

a:b:c = 10:9:1

2. Natriumäthylthiocarbamat 0,1 % in Butan-2- 0,1

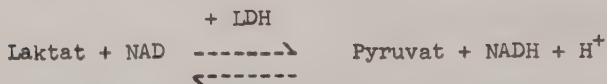
3. Chloroform p. A.

4. Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut

Die Laktatbestimmung erfolgte mit einer von Hohorst (25) beschriebenen Methode. Die im Labor verwendeten Testpackungen (Biochemica Test Combination Lactat Uv Test) stammten von der Firma Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

L-Laktat wird in Gegenwart von Lactatdehydrogenase durch NAD zu Pyruvat oxydiert.



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der linken Seite bei Laktat und NAD. Die Reaktion wird, durch Überschuß an NAD, pH Wert im alkalischen Bereich und durch Abfangen des während des Reaktionsverlauf gebildeten Pyruvats durch Hydrazin, quantitativ nach rechts verschoben. Die gebildete NADH Menge entspricht der Menge des zu messenden Laktats. NADH ist Meßgröße und wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 nm bestimmt.

Durchführung:

Nach Enteiweißung Bestimmungsansatz ohne Enzymansatz zweimal in 3 Minuten Abstand ablesen. LDH Suspension einmischen und nach Ablauf der Reaktion (10 - 20 Minuten) nochmals in dreiminütigem Abstand Extinction ablesen. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen ausgeführt; für jede Meßreihe genügt ein Leerwert.

Auswertung:

$$(E_p - E_1) \cdot 117,5 = \text{mg \% Laktat im Vollblut}$$

Es wurden 3 Standardwerte mitgeführt, die mit Laktatstandardlösung (4,5 mg/100 ml) angesetzt wurden.

Reagenzien:

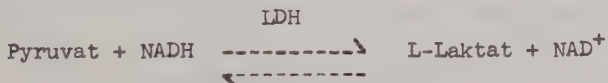
1. Hydrazinsulfat
2. Glycin
3. Natronlauge
4. Kaliumcarbonat
5. Methylorange
6. Perchlorsäure
7. EDTA
8. NAD
9. LDH
10. Puffer aus 1, 2, 3, 7.

5. Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Blut

Die Bestimmung des Pyruvats erfolgte mit einer von Th. Bücher (4) entwickelten Methode.

Prinzip:

Pyruvat wird in Gegenwart von Laktatdehydrogenase durch reduziertes Nicotinadenindinucleotid zu L-Laktat reduziert.



Bei einem pH von 6-7 läßt sich die Gleichung quantitativ nach rechts verschieben. NADH dient als Meßgröße. Die verbrauchte Menge NADH entspricht der Menge des zu messenden Pyruvats. Die Abnahme von NADH wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 nm gemessen.

Durchführung:

Zunächst wird das Serum mit Perchlorat enteiweißt. Der Überstand wird bis pH 3,5 titriert und das sedimentierte Kaliumperchlorat dekantiert. Vom Bestimmungssatz wird die Extinktion bestimmt. Die LDH-Suspension wird eingemischt und nach sechs Minuten der Endwert abgelesen.

Auswertung:

Die Berechnung der Extinktion erfolgt aus der Extinktionsdifferenz.

$$\frac{\Delta_{xv}}{E_{xd}} = m \text{ Mol Pyruvat/Testansatz}$$

Reagenzien:

1. Kaliumkarbonat p.A.
2. Natronlauge
3. Triäthanolaminhydrochlorid
4. LDH
5. NADH-Na₂
6. EDTA
7. Na-Hydrogencarbonat

C. Statistische Auswertung der Ergebnisse (28)

Die Berechnung der Versuchsergebnisse erfolgte nach folgenden Formeln.

Berechnung der Mittelwerte aus den Einzelwerten:

Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

n = die Anzahl der Glieder

Erstellung der Standardabweichung der Einzel- wie der Mittelwerte:

Die Varianz der Standardabweichung ergibt sich aus

$$s^2 = \text{Varianz} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x - \bar{x})^2$$

Die nicht negative Quadratwurzel der Varianz ist die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (x - \bar{x})^2}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes ist:

$$\text{S.E.M.} = \frac{s}{\sqrt{n-1}}$$

In den Tabellen und Zeichnungen wurde jeweils der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Mittelwertes S.E.M. angegeben.

Signifikanzbestimmungen:

Die zeitlich zueinander gehörenden Mittelwerte wurden miteinander verglichen und die Unterschiede auf Signifikanz geprüft.

Die Prüfung der Wahrscheinlichkeit wurde mit dem "t" Test nach Student vorgenommen. Unterschiede galten als signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied zufällig entstanden ist, kleiner als 5 % ($p < 0,05$).

Berechnung der Testgröße "t":

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + n}{s_1^2 + s_2^2}$$

Die Werte von t finden sich in den Tabellen, die die Signifikanzschranken für die Studentverteilung angeben. Dabei wird in der Spalte der Freiheitsgrade "n-1" der errechnete Wert von t gefunden und kann einem bestimmten p zugeordnet werden.

Verhalten der Konzentrationen der Blutglucose und des Seruminsulins während und nach einer Dauerinfusion mit unterschiedlichen Glucosemengen bei stoffwechsel= gesunden Probanden

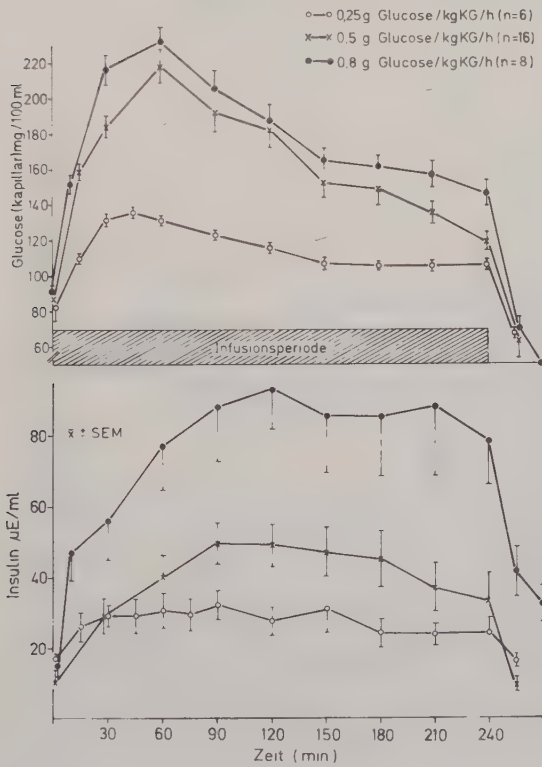


Abbildung: 1

Verhalten der Konzentrationen des Seruminulins, der freien Fettsäuren und der kapillar-venösen Differenzen der Blut-glucose während und nach einer Dauerinfusion mit unterschiedlichen Glucosemengen bei stoffwechselgesunden Probanden

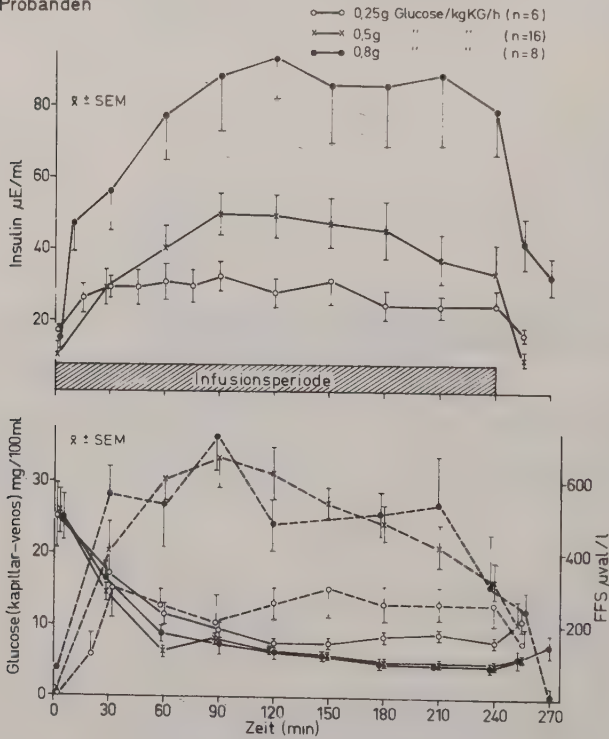


Abbildung: 2

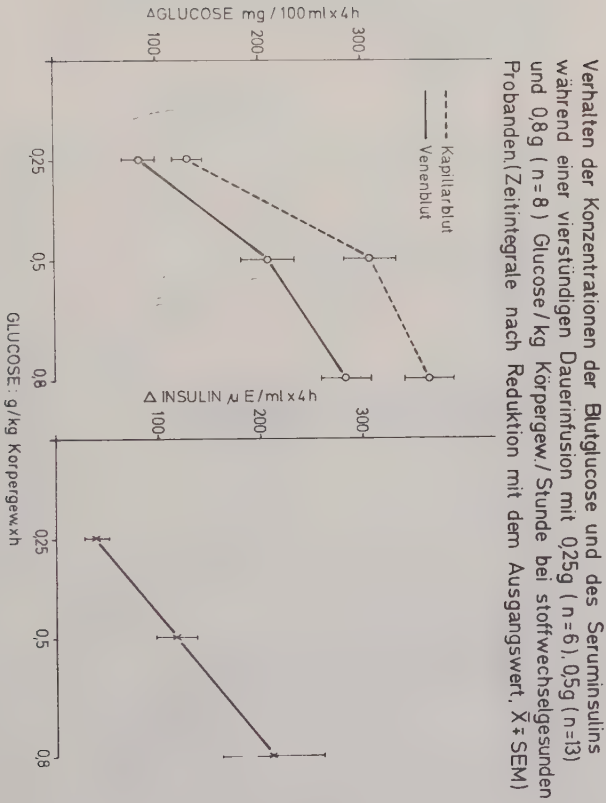


Abbildung: 3

Verhalten der Glucosekonzentrationen im Kapillar- und Venenblut während und nach einer Dauerinfusion mit unterschiedlichen Glucosemengen bei stoffwechselgesunden Probanden

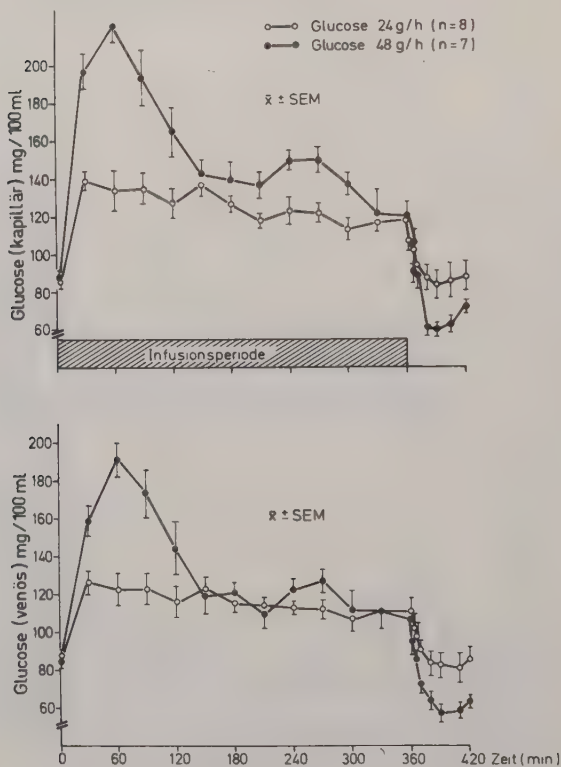


Abbildung: 4

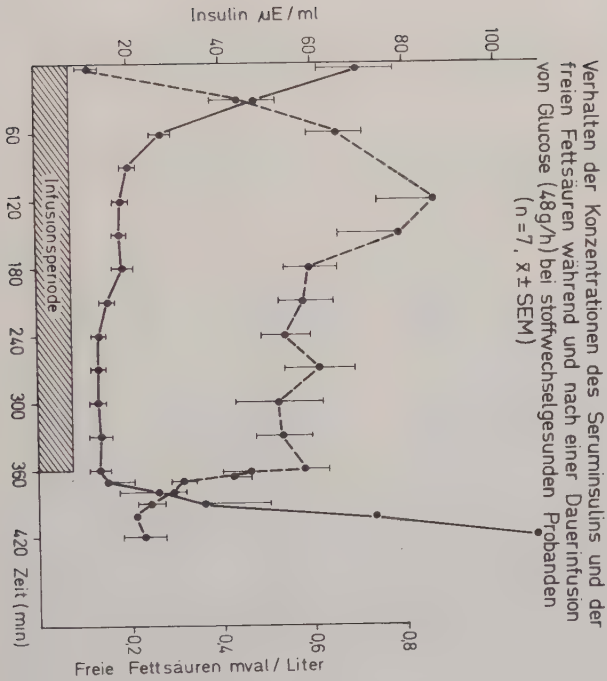


Abbildung: 5

Tab. 1: Verhalten der venösen Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml) während und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm S.E.M.$)

Zeit (Min.)	0'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	75'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	83,2 $\pm 3,1$	-	105,3 $\pm 3,6$	-	117,3 $\pm 6,9$	123,7 $\pm 8,0$	119,2 $\pm 8,1$	118,0 $\pm 1,0$
0,5 g/kg KG/Std n = 16	85,5 $\pm 1,5$	129,9 $\pm 6,7$	141,8 $\pm 3,9$	137,6 $\pm 8,6$	164,5 $\pm 6,3$	200,8 $\pm 11,7$	137,9 $\pm 8,0$	-
0,8 g/kg KG/Std n = 8	87,1 $\pm 1,7$	135,4 $\pm 4,5$	-	163,6 $\pm 8,4$	188,1 $\pm 11,5$	-	207,4 $\pm 12,6$	-
Zeit (Min.)	90'	120'	150'	180'	210'	240'	255'	270'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	114,2 $\pm 2,0$	103,3 $\pm 7,6$	92,4 $\pm 2,8$	92,5 $\pm 4,7$	93,0 $\pm 1,0$	94,8 $\pm 5,4$	68,3 $\pm 3,5$	-
0,5 g/kg KG/Std n = 16	159,6 $\pm 12,1$	151,9 $\pm 10,8$	128,9 $\pm 9,5$	125,0 $\pm 9,3$	114,7 $\pm 7,8$	113,6 $\pm 6,4$	63,0 $\pm 11,3$	-
0,8 g/kg KG/Std n = 8	170,1 $\pm 11,5$	163,9 $\pm 9,4$	149,8 $\pm 7,0$	136,7 $\pm 7,5$	131,9 $\pm 8,4$	131,0 $\pm 9,2$	57,4 $\pm 6,7$	43,6 $\pm 2,0$

Tab. 2: Verhalten der kapillären Blutglucosekonzentrationen (mg/100 ml) während und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Zeit	0'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	75'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	82,7 $\pm 7,9$	-	110,0 $\pm 1,0$	-	132,3 $\pm 9,2$	136,5 $\pm 1,8$	131,7 $\pm 1,9$	126,3 $\pm 2,2$
0,5 g/kg KG/Std n = 16	87,9 $\pm 1,9$	136,9 $\pm 7,6$	149,0 $\pm 5,5$	151,7 $\pm 5,5$	184,7 $\pm 5,8$	218,0 $\pm 9,7$	218,4 $\pm 9,3$	210,7 $\pm 1,3$
0,8 g/kg KG/Std n = 8	91,7 $\pm 2,4$	152,4 $\pm 4,5$	-	191,3 $\pm 4,4$	216,1 $\pm 8,5$	-	233,9 $\pm 11,5$	-
Zeit (Min.)	90'	120'	150'	180'	210'	240'	255'	270'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	124,5 $\pm 1,7$	116,3 $\pm 1,8$	107,8 $\pm 6,7$	105,5 $\pm 1,2$	106,0 $\pm 1,0$	108,0 $\pm 1,2$	77,7 $\pm 1,6$	-
0,5 g/kg KG/Std n = 16	192,6 $\pm 11,2$	183,3 $\pm 11,3$	155,3 $\pm 9,7$	149,9 $\pm 8,9$	135,8 $\pm 6,4$	129,9 $\pm 6,5$	73,9 $\pm 11,7$	-
0,8 g/kg KG/Std n = 8	206,4 $\pm 9,6$	187,9 $\pm 7,7$	166,3 $\pm 6,8$	162,0 $\pm 6,7$	158,7 $\pm 8,7$	148,4 $\pm 6,9$	63,4 $\pm 6,5$	43,9 $\pm 2,2$

Tab. 3: Verhalten der Seruminsulinkonzentrationen (uE/ml) während und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Zeit (Min.)	0'	30'	45'	60'	75'	90'	120'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	17,3 $\pm 1,1$	29,2 $\pm 3,6$	29,2 $\pm 5,3$	30,5 $\pm 5,4$	28,7 $\pm 4,1$	32,5 $\pm 4,5$	27,8 $\pm 4,3$
0,5 g/kg KG/Std n = 16	9,8 $\pm 3,5$	23,8 $\pm 5,1$	24,5 $\pm 7,8$	40,1 $\pm 6,4$	39,7 $\pm 11,8$	49,3 $\pm 6,0$	48,8 $\pm 5,8$
0,8 g/kg KG/Std n = 8	15,1 $\pm 3,2$	63,0 $\pm 10,2$	-	84,0 $\pm 12,0$	-	94,6 $\pm 15,6$	93,3 $\pm 11,6$
Zeit (Min.)	150'	180'	210'	240'	255'	270'	
0,25 g/kg KG/Std n = 6	31,0 $\pm 7,2$	24,2 $\pm 4,1$	23,7 $\pm 3,1$	23,8 $\pm 4,4$	16,3 $\pm 1,6$	-	
0,5 g/kg KG/Std n = 16	46,7 $\pm 7,0$	44,7 $\pm 8,0$	36,3 $\pm 6,9$	32,7 $\pm 8,9$	9,2 $\pm 2,0$	-	
0,8 g/kg KG/Std n = 8	86,3 $\pm 13,9$	82,0 $\pm 19,2$	84,9 $\pm 21,3$	76,1 $\pm 15,4$	39,6 $\pm 8,1$	35,0 $\pm 6,1$	

Tab. 4: Verhalten der freien Fettsäuren (mval/l) während und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Zeit (Min.)	0'	20'	30'	45'	60'	75'	90'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	500,0 $\pm 93,6$	-	340,0 $\pm 51,5$	265,0 $\pm 33,7$	228,3 $\pm 30,4$	198,3 $\pm 24,3$	185,0 $\pm 18,2$
0,5 g/kg KG/Std n = 16	517,5 $\pm 62,7$	386,7 $\pm 54,6$	292,0 $\pm 26,9$	208,3 $\pm 20,9$	174,4 $\pm 14,2$	160,0 $\pm 22,1$	158,1 $\pm 15,4$
0,8 g/kg KG/Std n = 8	497,1 $\pm 67,5$	382,9 $\pm 67,4$	270,0 $\pm 45,8$	-	171,4 $\pm 25,2$	-	145,7 $\pm 24,3$
Zeit (Min.)	120'	150'	180'	210'	240'	255'	270'
0,25 g/kg KG/Std n = 6	175,0 $\pm 11,0$	150,0 $\pm 12,6$	151,7 $\pm 8,7$	173,3 $\pm 14,5$	155,0 $\pm 13,6$	216,7 $\pm 32,8$	-
0,5 g/kg KG/Std n = 16	128,0 $\pm 12,4$	113,8 $\pm 8,9$	96,7 $\pm 7,2$	95,0 $\pm 8,1$	88,5 $\pm 7,0$	117,7 $\pm 16,8$	-
0,8 g/kg KG/Std n = 8	124,3 $\pm 19,5$	117,1 $\pm 13,8$	95,7 $\pm 14,1$	88,6 $\pm 12,2$	86,7 $\pm 18,6$	111,4 $\pm 23,8$	145,7 $\pm 28,9$

Tab. 5: Verhalten von Laktat (1) und Pyruvat (2) im Blut (mg %) sowie des Laktat-Pyruvatquotienten (3) während und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg kg/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm$ S.E.M.)

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	255	270
0,25 g/kg kg/Std.											
(1)	8,1 $\pm 1,4$	8,2 $\pm 0,8$	8,6 $\pm 0,5$	9,58 $\pm 0,75$	8,8 $\pm 0,70$	-	8,8 $\pm 1,0$	-	8,0 $\pm 0,5$	7,8 $\pm 0,5$	-
n = 6											
(2)	0,6 $\pm 0,05$	0,65 $\pm 0,08$	0,53 $\pm 0,07$	0,55 $\pm 0,09$	0,55 $\pm 0,05$	-	0,56 $\pm 0,06$	-	0,57 $\pm 0,07$	0,62 $\pm 0,03$	-
(3)	13,2 $\pm 1,6$	13,4 $\pm 1,9$	18,1 $\pm 3,1$	17,4 $\pm 0,9$	16,4 $\pm 1,3$	-	15,9 $\pm 1,0$	-	14,9 $\pm 1,4$	12,8 $\pm 0,8$	-
0,5 g/kg kg/Std.											
(1)	7,6 $\pm 0,8$	8,1 $\pm 0,6$	9,6 $\pm 0,5$	10,6 $\pm 0,5$	11,4* $\pm 1,0$	10,5* $\pm 0,6$	10,5* $\pm 0,6$	9,5 $\pm 0,7$	9,4 $\pm 0,6$	9,6 $\pm 0,9$	-
(2)	0,54 $\pm 0,04$	0,58 $\pm 0,05$	0,65 $\pm 0,05$	0,73 $\pm 0,06$	0,58 $\pm 0,04$	0,60 $\pm 0,05$	0,59 $\pm 0,05$	0,61 $\pm 0,05$	0,61 $\pm 0,04$	0,48 $\pm 0,04$	-
(3)	12,8 $\pm 0,7$	14,7 $\pm 1,0$	15,7 $\pm 1,0$	14,7 $\pm 1,1$	17,0* $\pm 1,4$	17,4* $\pm 1,8$	17,6* $\pm 1,1$	16,0 $\pm 1,4$	15,7 $\pm 0,8$	-	-
0,8 g/kg kg/Std.											
(1)	8,7 $\pm 1,8$	7,8 $\pm 0,9$	10,2 $\pm 1,0$	11,8 $\pm 1,0$	12,5 $\pm 1,4$	12,5 $\pm 0,9$	11,3 $\pm 0,7$	12,7 $\pm 0,9$	12,4 $\pm 1,0$	11,1 $\pm 1,0$	9,5 $\pm 1,0$
(2)	0,7 $\pm 0,08$	0,8 $\pm 0,07$	0,9 $\pm 0,08$	1,0 $\pm 0,11$	0,9 $\pm 0,06$	0,8 $\pm 0,07$	0,9 $\pm 0,08$	0,9 $\pm 0,08$	0,8 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,08$	0,9 $\pm 0,1$
(3)	11,5 $\pm 1,5$	10,4 $\pm 1,0$	10,1 $\pm 0,7$	12,6 $\pm 1,3$	15,2 $\pm 2,0$	16,9* $\pm 1,6$	13,9 $\pm 2,1$	15,6 $\pm 2,1$	14,3 $\pm 2,4$	11,8 $\pm 0,9$	11,4 $\pm 1,7$

* p im Vergleich zum Ausgangswert < 0,05

Tab. 6 Verhalten der Uringlucosekonzentration vor und nach einer vierstündigen Dauerinfusion von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg kg/Std bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm S.E.M.$)

(1) Uringlucose mg/100 ml
(2) absolute Uringlucose/mg

		vor Infusion	nach Infusion
0,25 g/kg kg/Std	(1)	$7,0 \pm 1,0$	10 ± 5
	(2)	$5,1 \pm 1,6$	25 ± 9
n = 6			
0,5 g/kg kg/Std	(1)	$9,0 \pm 0,4$	210 ± 71
	(2)	$12,1 \pm 2,6$	872 ± 260
n = 16			
0,8 g/kg kg/Std	(1)	$8,4 \pm 1,8$	307 ± 106
	(2)	$13,7 \pm 3,5$	2105 ± 757
n = 8			

Tab. 7: Verhalten der mittleren stündlichen Konzentrationen der Blutglucose, des Serumininsulins und der freien Fettsäuren im Serum während einer Dauerinfusion mit unterschiedlichen Glucosemengen bei stoffwechselgesunden Probanden (Zeitintegrale ohne Reduktion des Ausgangswertes, $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

	Glucose kapillär		Glucose venös		Insulin	FFS
	mg/100 ml x h		mg/100 ml x h		$\mu\text{E/ml x h}$	$\mu\text{val/l x h}$
0,25 g Glucose/ kg KG/Std. n = 6	(1)	121,8 $\pm$ 5,0	111,9 $\pm$ 5,4		27,0 $\pm$ 3,9	372,3 $\pm$ 59,4
	(2)	123,8 $\pm$ 7,5	113,0 $\pm$ 8,9		30,1 $\pm$ 4,4	191,3 $\pm$ 17,0
	(3)	110,0 $\pm$ 3,2	97,2 $\pm$ 4,3		28,5 $\pm$ 5,3	156,7 $\pm$ 8,3
	(4)	106,4 $\pm$ 4,3	93,3 $\pm$ 4,9		23,8 $\pm$ 3,5	163,3 $\pm$ 9,0
0,5 g Glucose kg KG/Std. n = 16	(1)	172,6 $\pm$ 4,2	154,2 $\pm$ 4,4		25,2 $\pm$ 4,9	334,6 $\pm$ 30,2
	(2)	196,2 $\pm$ 9,5	165,2 $\pm$ 9,5		47,2 $\pm$ 5,8	154,7 $\pm$ 10,6
	(3)	160,9 $\pm$ 9,3	133,4 $\pm$ 8,7		45,8 $\pm$ 6,5	112,3 $\pm$ 7,9
	(4)	137,9 $\pm$ 5,0	115,8 $\pm$ 6,9		33,5 $\pm$ 7,4	95,2 $\pm$ 7,0
0,8 g Glucose kg KG/Std. n = 8	(1)	195,4 $\pm$ 7,1	171,7 $\pm$ 7,5		60,3 $\pm$ 8,8	329,3 $\pm$ 50,9
	(2)	208,6 $\pm$ 9,4	177,9 $\pm$ 9,9		91,6 $\pm$ 13,2	146,8 $\pm$ 23,0
	(3)	171,5 $\pm$ 6,5	150,3 $\pm$ 6,7		87,0 $\pm$ 16,0	113,6 $\pm$ 14,5
	(4)	157,0 $\pm$ 6,1	132,9 $\pm$ 7,9		82,0 $\pm$ 19,0	92,1 $\pm$ 13,7
(1) 0 - 60 Min.		(2) 60 - 120 Min.	(3) 120 - 180 Min.	(4) 180 - 240 Min.		

Tab. 8: Verhalten der mittleren stündlichen Konzentrationen der Blutglucose, des Seruminsulins und der freien Fettsäuren im Serum während einer Dauerinfusion mit unterschiedlichen Glucosemengen bei stoffwechselgesunden Probanden (Zeitintegrale mit Reduktion des Ausgangswertes, $\bar{x} \pm$ S.E.M.)

	Glucose kapillär mg/100 ml x h	Glucose venös mg/100 ml x h	Insulin μ E/ml x h	FFS μ val/l x h
0,25 g Glucose/ kg KG/Std. n = 6	(1) $39,1 \pm 4,0$	$28,7 \pm 3,5$	$9,6 \pm 3,3$	$127,7 \pm 36,1$
	(2) $41,1 \pm 7,1$	$29,9 \pm 8,3$	$12,8 \pm 3,5$	$308,8 \pm 90,2$
	(3) $27,4 \pm 4,3$	$14,0 \pm 4,4$	$11,2 \pm 4,6$	$343,3 \pm 98,1$
	(4) $23,7 \pm 3,8$	$10,2 \pm 4,6$	$6,5 \pm 2,9$	$336,7 \pm 95,2$
0,5 g Glucose/ kg KG/Std. n = 16	(1) $84,7 \pm 4,8$	$68,4 \pm 4,1$	$15,4 \pm 3,1$	$182,9 \pm 37,9$
	(2) $108,3 \pm 9,7$	$79,4 \pm 9,3$	$37,8 \pm 4,7$	$362,8 \pm 60,5$
	(3) $73,0 \pm 9,6$	$47,5 \pm 8,5$	$37,7 \pm 5,8$	$405,2 \pm 63,8$
	(4) $50,8 \pm 6,3$	$30,4 \pm 6,6$	$25,6 \pm 6,2$	$397,6 \pm 57,3$
0,8 g Glucose/ kg KG/Std. n = 8	(1) $103,7 \pm 6,8$	$84,5 \pm 6,7$	$32,7 \pm 5,5$	$167,9 \pm 28,0$
	(2) $116,9 \pm 8,7$	$90,8 \pm 8,8$	$64,0 \pm 11,5$	$350,4 \pm 62,5$
	(3) $79,8 \pm 6,4$	$63,1 \pm 6,4$	$59,5 \pm 16,8$	$383,6 \pm 63,5$
	(4) $65,3 \pm 6,9$	$45,7 \pm 7,0$	$54,4 \pm 20,9$	$405,0 \pm 65,2$
(1) 0 - 60 Min	(2) 60 - 120 Min	(3) 120 - 180 Min	(4) 180 - 240 Min	

Tab. 9: Verhalten der kapillären (1) und venösen (2) Blutglukosekonzentrationen (mg/100 ml) während und nach einer sechsständigen Dauerinfusion von 24 g und 48 g Glucose/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm S.E.M.$).

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
24 g/Std.												
(1)	85,4 $\pm 2,5$	139,0 $\pm 5,2$	134,9 $\pm 11,0$	135,7 $\pm 8,4$	128,0 $\pm 8,9$	138,6 $\pm 6,0$	127,0 $\pm 3,9$	118,3 $\pm 3,4$	123,1 $\pm 7,2$	122,1 $\pm 4,9$	113,8 $\pm 5,6$	117,1 $\pm 4,6$
n = 8												
(2)	88,0 $\pm 1,9$	126,8 $\pm 6,0$	122,3 $\pm 8,6$	123,1 $\pm 8,5$	116,8 $\pm 8,5$	123,6 $\pm 5,7$	115,4 $\pm 4,5$	114,6 $\pm 3,5$	113,6 $\pm 3,5$	112,6 $\pm 4,8$	107,6 $\pm 6,3$	112,4 $\pm 8,0$
48 g/Std.												
(1)	86,4 $\pm 0,9$	195,1 $\pm 9,2$	221,3 $\pm 9,4$	195,8 $\pm 16,2$	165,0 $\pm 13,4$	142,6 $\pm 7,6$	139,7 $\pm 8,9$	137,3 $\pm 7,6$	130,4 $\pm 5,3$	149,1 $\pm 6,8$	131,2 $\pm 7,9$	134,5 $\pm 3,2$
n = 7												
(2)	84,1 $\pm 2,1$	159,1 $\pm 8,0$	194,6 $\pm 8,7$	172,7 $\pm 13,4$	143,6 $\pm 14,6$	119,0 $\pm 9,2$	117,8 $\pm 6,8$	108,4 $\pm 6,0$	123,4 $\pm 4,0$	129,6 $\pm 6,0$	106,8 $\pm 10,8$	109,7 $\pm 3,4$
Zeit (Min.)	360	363	365	370	380	390	405	420				
24 g/Std.												
(1)	119,0 $\pm 4,1$	107,0 $\pm 6,3$	102,8 $\pm 7,3$	94,1 $\pm 6,4$	88,6 $\pm 7,2$	84,4 $\pm 7,6$	86,7 $\pm 9,4$	88,6 $\pm 7,8$				
n = 8												
(2)	111,5 $\pm 7,2$	103,0 $\pm 8,0$	98,7 $\pm 7,4$	91,3 $\pm 5,2$	84,2 $\pm 7,3$	83,0 $\pm 6,7$	81,8 $\pm 7,7$	85,1 $\pm 7,5$				
48 g/Std.												
(1)	121,0 $\pm 8,6$	105,1 $\pm 8,2$	90,6 $\pm 5,8$	81,5 $\pm 8,1$	62,2 $\pm 4,3$	59,3 $\pm 3,4$	62,3 $\pm 3,5$	67,7 $\pm 2,8$				
n = 7												
(2)	107,3 $\pm 6,1$	95,7 $\pm 7,0$	86,0 $\pm 5,0$	72,6 $\pm 3,6$	61,0 $\pm 2,7$	56,4 $\pm 3,1$	59,7 $\pm 3,6$	64,0 $\pm 2,6$				

Tab. 10: Verhalten der kapillar-venösen Blutglucosekonzentrationsdifferenzen (mg/100 ml) während und nach einer sechsstündigen Dauerinfusion von 24 g und 48 g Glucose/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm S.E.M.$)

Zeit (Min.)	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
24 g/Std	- 2,9	12,2	12,9	12,6	11,5	15,0	11,6
n = 8	$\pm 2,4$	$\pm 4,7$	$\pm 6,0$	$\pm 3,4$	$\pm 2,6$	$\pm 5,0$	$\pm 4,8$
48 g/Std	2,3	36,0	26,7	23,1	21,4	23,5	21,8
n = 7	$\pm 1,8$	$\pm 6,2$	$\pm 3,1$	$\pm 5,0$	$\pm 7,3$	$\pm 8,2$	$\pm 6,1$
Zeit (Min.)	210'	240'	270'	300'	330'	360'	362'
24 g/Std	9,3	9,7	9,5	6,2	4,8	7,5	4,0
n = 8	$\pm 4,0$	$\pm 5,4$	$\pm 3,0$	$\pm 4,4$	$\pm 6,8$	$\pm 5,7$	$\pm 3,7$
48 g/Std	28,8	27,0	19,6	24,3	24,8	13,7	9,4
n = 7	$\pm 6,2$	$\pm 4,2$	$\pm 4,0$	$\pm 6,0$	$\pm 5,1$	$\pm 5,7$	$\pm 3,6$
Zeit (Min.)	365'	370'	380'	390'	405'	420'	
24 g/Std	2,8	2,8	4,1	1,3	5,0	2,8	
n = 8	$\pm 3,4$	$\pm 3,2$	$\pm 3,3$	$\pm 5,0$	$\pm 4,0$	$\pm 4,0$	
48 g/Std	4,5	8,8	1,2	2,9	2,5	3,7	
n = 7	$\pm 2,8$	$\pm 5,0$	$\pm 2,1$	$\pm 1,4$	$\pm 1,9$	$\pm 3,2$	

Tab. 11: Verhalten der Seruminsulinkonzentrationen (1) ($\mu\text{E}/\text{ml}$) und der freien Fettsäuren (2) (mval/l) während und nach einer sechsständigen Dauerinfusion von 24 g und 48 g Glucose/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Zeit (Min.)	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
24 g Glucose/ Std.	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n = 8	(2)	650,0 ± 10	430,0 ± 60	330,0 ± 40	290,0 ± 40	240,0 ± 10	240,0 ± 20	210,0 ± 30	220,0 ± 40	200,0 ± 30	190,0 ± 20	200,0 ± 20
48 g Glucose/ Std.	(1)	13,4 $\pm 3,6$	44,3 $\pm 6,5$	65,1 $\pm 6,1$	71,5 $\pm 5,6$	87,0 $\pm 12,5$	79,0 $\pm 13,9$	59,6 $\pm 6,7$	54,3 $\pm 5,5$	62,1 $\pm 6,0$	51,8 $\pm 10,3$	53,0 $\pm 5,5$
n = 7	(2)	700,0 ± 90	470,0 ± 40	270,0 ± 20	200,0 ± 10	170,0 ± 10	160,0 ± 10	180,0 ± 20	150,0 ± 10	130,0 ± 10	130,0 ± 20	140,0 ± 20
24 g Glucose/ Std.	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n = 8	(2)	210,0 ± 40	250,0 ± 50	260,0 ± 60	230,0 ± 40	260,0 ± 60	310,0 $\pm 80,0$	450,0 ± 120	460,0 ± 120			
48 g Glucose/ Std.	(1)	58,3 $\pm 5,3$	46,6 $\pm 6,5$	42,5 $\pm 5,3$	31,7 $\pm 3,0$	29,3 $\pm 3,9$	24,4 $\pm 1,9$	20,6 $\pm 2,8$	22,6 $\pm 5,8$			
n = 7	(2)	130,0 ± 20	130,0 ± 20	150,0 ± 20	140,0 ± 10	260,0 ± 90	360,0 ± 160	720,0 ± 290	1090,0 ± 410			

C. Besprechung der Ergebnisse

In Tab. 1 sind die verschiedenen venösen Blutglucosekonzentrationen für die Zufuhraten von 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. aufgeführt. Die durchschnittlichen Nüchternnglucosespiegel liegen zwischen 83 und 87 mg/100 ml. Der maximale Anstieg der Glucose im Venenblut zeigt sich in allen 3 Versuchsreihen zwischen der 45. und 60. Minute. Im Vergleich zum Ausgangswert beträgt die maximale Zunahme der venösen Blutglucosekonzentration, 45 bzw. 60 Minuten nach Infusionsbeginn mit steigender Kohlenhydratmenge $40,5 \pm 6,4$ mg/100 ml, $116,2 \pm 11,5$ mg/100 ml und $120,3 \pm 11,4$ mg/100 ml ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$). Annähernd konstante Glucosekonzentrationen finden sich für alle 3 Zufuhraten nach 150 Minuten. Allerdings ist ein signifikanter Unterschied bei Zufuhr von 0,25 g Glucose/kg KG/Std. erst für den Wert zwischen der 45. und 150. Minute nachweisbar ($p < 0,05$). Bei Zufuhrmengen von 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. bestehen signifikante Unterschiede der Blutglucosekonzentrationen innerhalb der Untersuchungsreihen erst zwischen der 60. und 150. Minute ($p = 0,05$). Die mittleren Konzentrationen der Glucose im Venenblut betragen nach Erreichen des "steady state" in den 3 Versuchsreihen je nach Zufuhrate 92 mg/100 ml, 120 mg/100 ml und 134 mg/100 ml. 15 Minuten nach Infusionsende fallen die Glucosewerte im Mittel um 26, 50 und 74 mg/100 ml ab.

Die Ausgangskonzentrationen für Glucose im Kapillarblut (83-91 mg/100 ml) zeigen gegenüber dem entsprechenden Wert im Venen-

blut keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1, 2, Abb. 1,). Entsprechend den Verhältnissen im Venenblut findet sich der maximale Konzentrationsanstieg zwischen der 45. und 60. Minute nach Infusionsbeginn. Der durchschnittliche Anstieg beträgt 60 Minuten nach Infusionsbeginn je nach infundierter Glucosemenge $49,0 \pm 6,6$ mg/100 ml, $133,5 \pm 8,8$ mg/100 ml und $142,1 \pm 14,5$ mg/100 ml ($\bar{x} \pm$ S.E.M.). Analog den Verhältnissen im Venenblut findet sich nach 150 Minuten bei allen 3 Zufuhraten ein annähernd konstanter kapillärer Blutglucosespiegel. Die Durchschnittswerte betragen je nach infundierter Kohlehydratmenge im Mittel 105 mg/100 ml, 140 mg/100 ml und 155 mg/100 ml. 15 Minuten nach Ende der Dauerinfusion zeigt sich ein Abfall der kapillären Blutglucosekonzentrationen in Abhängigkeit von der Kohlehydratzufuhr, um durchschnittlich 30 mg/100 ml, 56 mg/100 ml und 79 mg/100 ml (Tab. 2, Abb. 1).

Schon 10 Min. nach Infusionsbeginn treten infolge der peripheren Glucoseaufnahme je nach verabreichter Glucosemenge kapillar-venöse Blutglucosekonzentrationsdifferenzen zwischen 6 und 17 mg/100 ml auf. Die höchsten Differenzen (bis zu 36 mg/100 ml) finden sich 90 Minuten nach Infusionsbeginn von 0,8 g Glucose/kg KG/Std. Während sich die kapillarvenösen Blutglucosekonzentrationsdifferenzen für 0,25 g Glucose/kg KG/Std. von der 30. Minute bis zum Infusionsende nahezu konstant (um 14 mg/100 ml) verhalten, findet sich bei Applikation von 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. von der 90. Minute ab ein leichter Abfall

der Konzentrationsdifferenzen, ohne daß statistisch signifikante Unterschiede nachweisbar sind (Abb. 2).

Abb. 1, Abb. 2 und Tab. 3 zeigen das Verhalten der Seruminsulinkonzentrationen nach Glucosedauerinfusionen unterschiedlicher Dosierung. Bereits nach 10-15 Minuten kommt es abhängig von der infundierten Glucosemenge gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert zu einem Ansteigen der Seruminsulinkonzentrationen um durchschnittlich $8 \pm 4,4 \mu\text{E/ml}$, $13 \pm 2,5 \mu\text{E/ml}$ und $19 \pm 5,8 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$). 90 Minuten nach Infusionsbeginn zeigen sich bei allen drei Untersuchungsreihen maximale Seruminsulinkonzentrationen. Der Anstieg beträgt im Mittel gegenüber dem Ausgangswert $15 \pm 3,7 \mu\text{E/ml}$, $40 \pm 5,1 \mu\text{E/ml}$ und $67 \pm 14,7 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$). Während sich bei der niedrigen Zufuhr rate von 0,25 g Glucose/kg KG/Std. bereits 30 Minuten nach Infusionsbeginn annähernd konstante Insulinkonzentrationen einstellen, dauert es für die beiden höheren Zufuhr rates von 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. etwa 120 bis 150 Minuten bis zur Ausbildung konstanter Werte. 15 bis 30 Minuten nach Infusionsende fallen die Seruminkonzentrationen rasch ab.

Glucoseinfusionen unterschiedlicher Dosierung bewirken einen deutlichen Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum (Abb. 2 Tab. 4). Die Ausgangswerte liegen im Mittel bei 500 $\mu\text{val/Ltr.}$. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind zunächst nicht feststellbar. Nach der ersten Stunde jedoch findet sich nach Zufuhr von 0,25 g Glucose/kg KG/Std.

im Vergleich zu den höheren Glucosekonzentrationen ein etwas verzögerter Abfall. Die Unterschiede zwischen der niedrigen und den beiden höheren Glucosemengen sind ab der 180. Minute nach Untersuchungsbeginn signifikant ($p < 0,05$). Nach Absetzen der Infusionen steigen die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum wieder an. Während des beobachteten Zeitraumes von 30 Min. lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Konzentrationen nach 240 Minuten feststellen.

Laktat und Pyruvat im Blut wurden bei allen drei Infusionsraten gemessen (Tab. 5). Die Blutentnahme erfolgte im Abstand von 30 Minuten. Die Ausgangswerte des Blutlaktats betragen für 0,25 g Glucose 8,1 mg/100 ml, für 0,5 g Glucose 7,6 mg/100 ml und für 0,8 g Glucose 8,7 mg/100 ml. Zwischen der 30. und 60. Minute zeigt sich für alle drei Zufuhrraten ein geringer konzentrationsabhängiger Anstieg. Während der maximale Konzentrationsanstieg (9,6 mg/100 ml) für 0,25 g Glucose/kg KG/Std. bereits nach 90 Minuten erreicht ist, zeigt sich bei höher dosierter Glucosezufuhr von 0,5 g bzw. 0,8 g Glucose/kg KG/Std. der größte Anstieg (11,4 bzw. 12,5 mg/100 ml) erst nach 120 Minuten. Die Unterschiede der maximalen Konzentrationen des Blutlaktats im Vergleich zu den Werten am Beginn der Infusion und zum Meßpunkt nach 30 Minuten sind teilweise signifikant. Nach Infusionsende fällt die Laktatkonzentration im Blut prompt ab, z.B. nach Verabreichung von 0,8 g Glucose/kg KG/Std. von 12,4 mg/100 ml auf 9,4 mg/100 ml (Tab. 5).

Die Pyruvatkonzentrationen ändern sich während einer Dauerinfusion von 0,25 g Glucose/kg KG/Std. nur geringfügig. Bei den höher dosierten Zufuhrdaten von 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. steigen die Werte geringfügig bis zur 90. Minute an und fallen dann bis zum Infusionsende wieder etwas ab.

Ähnlich wie die Konzentrationen des Blutlaktat verhalten sich die Laktat-Pyruvat-Quotienten. Bei Untersuchungsbeginn betragen die L/P-Quotienten im Mittel 11,5 bis 13,2. In Abhängigkeit von der verabreichten Glucosemenge kommt es dann zu einem teilweise signifikantem Anstieg der Quotienten bis zu 138 % des Ausgangswertes (Tab. 5).

In zwei weiteren Versuchsreihen wurde stoffwechselgesunden Probanden eine konstante Glucosemenge von 24 g bzw. 48 g Glucose/Std. über einen Zeitraum von 6 Stunden kontinuierlich infundiert. Da die untersuchten Probanden im Durchschnitt 72 kg (67-78 kg) wogen, entspricht die Zufuhr rate von 24 g Glucose/Std. etwa einer Dosierung von 0,33 g (0,36 - 0,31 g) Glucose/kg Körpergewicht/Std. und 48 g Glucose/Std. etwa einer Gabe von 0,67 g (0,72 - 0,62 g) Glucose/kg KG/Std..

Das Verhalten der Glucose im Venenblut zeigt Tab. 9 und Abb. 4. Die Blutglucosekonzentrationen nach einer Fastenperiode von 10-12 Stunden betragen für beide Versuchsreihen im Mittel 86,0 mg/100 ml. Der maximale Anstieg wird bei 24 g Glucose/Std. nach 30 Minuten und bei 48 g Glucose/Std. nach 60 Minuten erreicht. Annähernd konstante Blutglucosekonzentrationen finden sich für

beide Untersuchungsreihen wiederum nach 150 Minuten. Bereits 2 Minuten nach Absetzen der Infusion beträgt der Abfall der venösen Blutglucosekonzentrationen je nach infundierter Kohlehydratmenge 8 und 11 mg/100 ml. Nach 5 bzw. 10 Minuten sind die Nüchternblutzuckerwerte in etwa wieder erreicht. Während die Blutzuckerkonzentrationen für 48 g Glucose/Std. dann noch weiter bis 57 mg/100 ml abfallen, verändern sich die Konzentrationen bei der niedrigeren Zufuhr rate im beobachteten Zeitraum von 10 bis 60 Minuten nach Infusionsende nicht mehr signifikant.

Die Ausgangswerte für Glucose im Kapillarblut unterscheiden sich nur geringfügig von den venösen Blutglucosekonzentrationen. Maximale Konzentrationsanstiege zeigen sich auch im Kapillarblut nach der 30. bzw. 60. Minute. Konstante Glucosekonzentrationen finden sich bei Applikation von 48 g Glucose/Std. nach 150 Minuten. Auch im Kapillarblut zeigt sich bereits 2 Minuten nach Infusionsende ein deutlicher Abfall der Glucosekonzentrationen. Im Gegensatz zum Venenblut werden jedoch die Ausgangswerte im Kapillarblut bei Verabreichung von 24 g Glucose/Std. erst nach 20 Minuten, bei 48 g Glucose/Std. 10 Minuten nach Absetzen der Infusion erreicht (Tab. 9 u. Abb. 4).

Das Verhalten der kapillar-venösen Blutglucosekonzentrationsdifferenzen ist aus Tab. 10 zu ersehen. Zu Infusionsbeginn unterscheiden sich die Ausgangskonzentrationen der Glucose im Kapillar- und Venenblut nur geringfügig. Die maximale Konzentrationsdifferenz (36 mg/100 ml) findet sich bei Verabreichung von

48 g Glucose/Std. nach 30 Minuten. Von der 60. bis 90. Minute an verhalten sich die Werte für die Blutglucose-Konzentrationsdifferenzen bis zum Infusionsende konstant. Im Vergleich zu den Werten nach Verabreichung von 48 g Glucose/Std. liegen die Konzentrationsdifferenzen bei Zufuhr der halben Glucosemenge entsprechend niedriger. Nach Absetzen der Infusion fallen die kapillarvenösen Konzentrationsdifferenzen rasch ab.

In Abb. 5 und Tab. 11 ist das Verhalten der Seruminsulinkonzentrationen bei Glucosezufuhr von 48 g/Std. aufgeführt. Der Ausgangswert des Seruminsulins liegt bei 13,4 $\mu\text{E/ml}$. Schon nach 30 Minuten zeigt sich ein Anstieg auf etwa dreifache Werte gegenüber den Ausgangskonzentrationen (44,3 $\mu\text{E/ml}$). Die maximale Seruminsulinkonzentration (87 $\mu\text{E/ml}$) zeigt sich 120 Minuten nach Beginn der Glucoseverabreichung. Von der 180. Minute nach Infusionsbeginn bis zum Infusionsende verhalten sich die Insulinkonzentrationen nahezu konstant. Bereits 2 Minuten nach Absetzen der Infusion kommt es zu einem Abfall der Seruminsulinkonzentrationen um durchschnittlich 12 $\mu\text{E/ml}$, nach 5 Minuten um 16 $\mu\text{E/ml}$ und nach 10 Minuten um 26 $\mu\text{E/ml}$. Eine halbe Stunde nach Ende der Glucosedauerinfusion besteht kein statistisch abzusichernder Unterschied gegenüber den Ausgangswerten.

Auch in den beiden vorliegenden Untersuchungsreihen findet sich wiederum ein rascher Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum (Abb. 5, Tab. 11). Generell werden bei der höheren Zufuhr rate von 48 g Glucose/Std. niedrigere Konzentra-

toren der freien Fettsäuren im Serum erreicht. Die Unterschiede sind teilweise signifikant (z.B. 150 und 180 Minuten nach Untersuchungsbeginn). Je nach infundierter Kohlehydratmenge werden nach 180 Minuten (für 24 g Glucose/Std.) bzw. nach 240 Minuten (für 48 g Glucose/Std.) die niedrigsten Konzentrationen der freien Fettsäuren erreicht. Von diesem Zeitpunkt bis zum Infusionsende bleiben die Konzentrationen der freien Fettsäuren in beiden Versuchsreihen nahezu konstant. Nach Absetzen der Infusion erfolgt parallel zum Abfall der Seruminsulinkonzentrationen ein rascher und überschießender Anstieg der freien Fettsäuren. Am deutlichsten wird dies eine Stunde nach Ende der Dauerinfusion von 48 g Glucose/Std. (Abb. 5).

IV. Diskussion

A. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Stoffwechseluntersuchungen nach Glucosezufuhr mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit, zum Teil aber auch im Anschluß an eine Stoßbelastung, wurden sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit subklinischem oder manifestem Diabetes durchgeführt. Eine wichtige Voraussetzung für die Gewährleistung einer kontinuierlichen, gleichmäßigen Zufuhr von Kohlehydraten ist die Verwendung einer Infusionspumpe. Bereits 1915 konstruierten Woodyatt et al. (43) für ihre Untersuchungen über eine "prolonged et accuratley timed intravenous injection" eine Infusionspumpe. 1931 dann führte Wierzuchowski et al. (42) die ersten Glucosedauerinfusionen an Hunden durch. Der vorliegenden Arbeit vergleichbare Untersuchungen am Menschen wurden von Kaye et al. (26) an stoffwechselgesunden Säuglingen und Kleinkindern vorgenommen. Als Zufuhr rate wurde 1,0 g bzw. 2,0 g Glucose/kg KG/Std. gewählt. Die metabolische Wirkung der zugeführten Glucose wurde durch die Bestimmung der Glucosekonzentration im Kapillarblut und die Ausscheidung im Urin überprüft. Während bei einer Zufuhr rate von 2,0 g Glucose/kg KG/Std. 20 % der Glucose wieder im Urin ausgeschieden wurde, stellten die Autoren bei einer Gabe von 1,0 g/kg KG/Std. eine vollständige Verwertung der Glucose fest.

Felber et al. (10) haben an stoffwechselgesunden Probanden den Plasmaglucosespiegel über einen Zeitraum von 8 Std. beobachtet.

Die über eine Infusionspumpe zugeführte Kohlehydratmenge betrug 0,5 g Glucose/kg KG/Std., andere Zufuhrträger wurden nicht verwendet. Die Glucoseausscheidung im Urin wurde nicht bestimmt. Das Verhalten der Glucosekonzentrationen im Plasma entsprach in etwa den in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werten von Glucose im Venenblut unter einer Dosierung von 0,5 g/kg KG Std.

Moorhouse et al. (33) haben das Verhalten von Glucose im Plasma und Urin bei stoffwechselgesunden Probanden und manifester Diabetikern untersucht. Es wurden verschiedene Zufuhrmengen über einen Zeitraum von 3 und 5 Stunden infundiert. Die Zufuhr wurde nicht auf das Körpergewicht bezogen, sondern die Probanden erhielten konstante Kohlehydratmengen/Stunde verabreicht. Die Ausscheidung der Glucose im Urin wurde vor und nach den Versuchen bestimmt. Aus der Differenz von zugeführter und im Urin ausgeschiedener Glucosemenge wurde die Verwertung ermittelt.

Konstante Glucosekonzentrationen fanden sich für alle Zufuhrgrößen nach 180 Minuten.

Zur Erfassung von Prädiabetikern entwickelten Cerasi und Luft (5, 6) eine Methode der kombinierten Stoß- und Dauerinfusion. In den Versuchsreihen wurden zusätzlich die Seruminsulinkonzentrationen gemessen und mit dem Plasmaglucosespiegel in Beziehung gesetzt. Den Probanden wurde 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. innerhalb eines Zeitraumes von 3 Minuten im Stoß injiziert. Anschließend erfolgte eine kontinuierliche Zufuhr von 0,02 g Glucose/kg KG über die Dauer von 60 Minuten.

Wegen der unterschiedlichen Methodik ist ein direkter Vergleich des von Cerasi und Luft (5, 6) angewandten Verfahrens der kombinierten Verabreichung von Glucose im Stoß mit anschließender Dauerinfusion mit den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnissen nicht möglich.

Reaven und Farquhar (36) verglichen das Stoffwechselverhalten von Gesunden und Diabetikern während einer kontinuierlichen parenteralen Verabreichung von Glucose. Den Probanden wurde über einen Zeitraum von 180 Minuten 0,36 g Glucose/kg KG/Std. infundiert. Glucose im Venenblut und Seruminsulinkonzentrationen wurden nüchtern und ab der 90. Minute in viertelstündigen Abständen gemessen. Von der 90. Minute an bis zum Infusionsende konnten die Autoren bei Stoffwechselgesunden die Einstellung eines "steady state" für Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen feststellen. Die schon von Yalow und Berson (44) beschriebene individuell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber endogen produziertem Insulin konnte in dieser Arbeit bestätigt werden.

Zöllner und Heuckenkamp (45) untersuchten Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit subklinischem Diabetes während Glucosedauerinfusionen über 6 Stunden. Die Zufuhrraten betrugen 0,5 g, 1,0 g, 1,5 g und 2,0 g Glucose/kg KG/Std. bei stoffwechselgesunden Probanden, sowie 0,5 g und 1,0 g Glucose/kg KG/Std. bei

subklinischen Diabetikern. Glucosebestimmungen im Blut und Urin erfolgten in 30 minütigen Abständen. Die maximalen Glucosekonzentrationen fanden sich für alle Zufuhrraten zwischen der 45. und 60. Minute. Bis zur Ausbildung konstanter Glucosekonzentrationen im Blut dauert es in Abhängigkeit von der Zufuhr rate 150 bis 210 Minuten. Die für die Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg KG/Std. gemessenen Glucosewerte im Venenblut entsprechen weitgehend den in der vorliegenden Arbeit für diese Zufuhrgröße gefundenen Ergebnissen. Größere Verluste von Glucose traten nur während der ersten 2 Stunden nach Infusionsbeginn auf, nach Erreichung des "steady state" waren die Verluste an Glucose im Urin nur noch gering. Für die Zufuhrmengen von 0,5 - 1,5 g Glucose/kg KG/Std. lag die Verwertung der zugeführten Glucose zwischen 93 % und 99 %.

Das Verhalten von Glucose, Insulin, den freien Fettsäuren, den Triglyceriden und Kalium nach Glucosedauerinfusionen machten Heuckenkamp et al. (24) zum Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die über einen Zeitraum von 225 bis 285 Minuten zugeführten Kohlehydratmengen betrugen 0,5 g, 1,0 g und 1,5 g Glucose/kg Körpergewicht/Std.. In Abhängigkeit zu den einzelnen Zufuhrraten kam es zu einem unterschiedlich hohen Anstieg der Glucosekonzentrationen im Blut. Nach 45 Minuten waren bei allen Gruppen maximale Glucosespiegel zu beobachten, danach sanken die Konzentrationen wieder ab und erreichten zwischen der 105. und 195. Minute konstante Werte. Die Seruminsulinkonzentrationen

stiegen in Abhängigkeit zur zugeführten Kohlehydratmenge an.

Es wurde vermutet, daß eine direkte Beziehung zwischen Insulinssekretion und applizierter Glucosemenge besteht, die jedoch im Vergleich zur Blutglucosekonzentration weniger eng erscheint.

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum fielen rasch auf niedrige Werte ab und blieben dann bis zum Infusionsende konstant. Bestimmte Minimalwerte jedoch wurden auch bei hohen Zufuhrquoten nicht unterschritten.

Die Dosierungsgrenzen verschiedener Kohlehydrate bei intravenösen Dauerinfusionen wurde von Berg et al. (2) an stoffwechselgesunden Probanden untersucht. 0,75 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden infundiert. Die Glucosekonzentrationen schwankten nach Erreichen des "steady state" zwischen 130 und 160 mg/100 ml. Laktat und Pyruvat blieben im Normbereich, Veränderungen im Säure-Base-Status wurden nicht beobachtet. Die Autoren berechneten für die von ihnen gewählte Zufuhrmenge von 0,75 g Glucose/kg KG/Std. eine 99,5 % Verwertung.

In einer neueren Arbeit untersuchten Förster und Zagel (11) das Stoffwechselverhalten von gesunden Probanden während und nach einer Dauerinfusion von Glucose und Zuckeraustauschstoffen. Die Infusionsdauer erstreckte sich über 4 Stunden. Anschließend wurde über 4 weitere Stunden das Verhalten verschiedener Stoffwechselfparameter überprüft. Die verabreichte Glucosemenge betrug 1,0 g/kg Körpergewicht/Std.. Eine kontinuierliche Zufuhr

wurde durch die Verwendung einer Infusionspumpe gewährleistet. Untersucht wurden die Konzentrationen der freien Fettsäuren, der Glucose im Venenblut, Phosphat, Laktat, Pyruvat, Harnsäure und Triglyceriden. Die Seruminsulinkonzentrationen wurden nicht bestimmt. Der maximale Konzentrationsanstieg für Glucose zeigte sich 60 Minuten nach Infusionsbeginn. Annähernd konstante Werte der Blutglucose fanden die Autoren ab der 180. Minute. Nach Infusionsende fielen die Blutglucosekonzentrationen zunächst unter den Ausgangswert ab. 4 Stunden nach Ende der Infusionsperiode jedoch waren die Glucosekonzentrationen signifikant gegenüber dem Nüchternwert erhöht. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum fielen während der Glucoseinfusionen deutlich ab. Die tiefsten Werte waren 180 Minuten nach Infusionsbeginn feststellbar. 2 Stunden nach Absetzen der Infusion waren die Ausgangswerte überschritten und nach 4 Stunden lagen die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum 300 % über dem Nüchternwert. Der Laktatspiegel stieg während der Glucoseinfusionen an. 30 Minuten nach Infusionsende war ein deutlicher Abfall der Laktatkonzentration feststellbar. Anschließend stiegen die Laktatkonzentration wieder an und 4 Stunden nach Absetzen der Infusion war die Konzentration signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Von derselben Arbeitsgruppe (12) wurde in einer weiteren Studie das Verhalten der Konzentrationen von Glucose, Laktat, freien Fettsäuren, Triglyceriden, Harnsäure, Bilirubin und den Serum-

elektrolyten während und nach einer 48 stündigen Dauerinfusion von Glucose, Fructose und Xylit untersucht. Als Zufuhr rate wurde 0,25 g Glucose/kg Körpergewicht verwendet. 60 Minuten nach Infusionsbeginn war die maximale Glucosekonzentration erreicht, bis zur Ausbildung konstanter Werte dauerte es 180 Minuten. Nach Absetzen der Infusion fielen die Glucosekonzentrationen wieder rasch ab und lagen dann im beobachteten Zeitraum von 6 Stunden etwa in der Höhe der Ausgangskonzentrationen. Die Blutlaktatspiegel änderten sich während und nach der Infusionsperiode nicht wesentlich. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Blut sanken während der Infusion rasch auf die Hälfte bis ein Drittel des Ausgangswertes ab und blieben dann bis Infusionsende auf dem niedrigen Niveau. Nach Absetzen der Infusion stiegen die Konzentrationen der freien Fettsäuren wieder an; bereits 60 Minuten nach Ende der Infusionsperiode waren die Ausgangskonzentrationen erreicht.

B Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die metabolischen Wirkungen von Glucosedauerinfusionen wurden, oftmals im Vergleich zu anderen Zuckern und Zuckeralkoholen, von vielen Arbeitsgruppen untersucht (2, 11, 13, 17, 36, 45). Neben dem Verhalten der venösen Blutglucosekonzentration wurden Veränderungen des Seruminsulins, der freien Fettsäuren, des Blutlaktats und anderer Stoffwechselfparameter beschrieben. In der vorliegenden Studie sollte die durch unterschiedliche Zufuhrraten von Glucose verursachte Insulinsekretion und ihre metabolische Wirkung besser charakterisiert werden. Von Zöllner und Heuckenkamp (45) wurde eine nahezu lineare Beziehung zwischen der mittleren venösen Plasmaglukosekonzentration im "steady state" und der verabreichten Glucosemenge beschrieben. Ein ähnlicher, jedoch weniger deutlicher Zusammenhang wurde auch für die Insulinsekretion nach kontinuierlicher Infusion unterschiedlicher Glucosedosen vermutet (24). Cerasi und Mitarbeiter konnten zeigen, daß Seruminsulin- und Blutglucosekonzentration nach initialer Stoßinfusion und anschließender kontinuierlicher Verabreichung verschiedener Glucosemengen zu einem definierten Meßpunkt, z.B. 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn, eine sigmoidale Beziehung aufweisen (6 a). Der stärkste Anstieg des Seruminsulins war bei stoffwechselgesunden Personen bei Blutglucosekonzentrationen zwischen 200 und 350 mg/100 ml zu beobachten.

Auch in der vorliegenden Untersuchung besteht eine Abhängigkeit der Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen von der verabreichten Glucosemenge (Tab. 1, 2, 3, Abb. 1, 2). Im Gegensatz zu den entsprechenden venösen oder kapillären Blutglucosekonzentrationen zeigen die Seruminsulinkonzentrationen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren, eine deutlich größere Streuung der Einzelwerte (24, 36, 44). Über die Art des Zusammenhangs zwischen Glucosedosis sowie Blutglucose- und Seruminsulinkonzentrationen kann jedoch keine exakte Aussage getroffen werden. Die Berechnung der mittleren Konzentrationen in Stundenintervallen ergibt jedoch die Möglichkeit, die Beziehung in ihrem Funktionsablauf näher zu kennzeichnen (Tab. 7, 8). Die Berechnung der durchschnittlichen stündlichen Konzentrationen, nach Abzug der jeweiligen Ausgangswerte, erlaubt zusätzlich eine Aussage über die Änderung der Parameter während der Untersuchung (Tab. 8). Es zeigt sich deutlich, daß eine nahezu lineare Beziehung der venösen und kapillären Blutglucosekonzentrationen zur verabreichten Glucosemenge erst in der 4. Stunde nach Untersuchungsbeginn, also nach Einstellung des "steady state", nachweisbar ist (45). In den Zeitintervallen der ersten bis zur dritten Stunde flacht die Kurve ab, das heißt der Anstieg der Blutglucosekonzentrationen wird anfänglich mit steigender Glucosezufuhr geringer. Bei den entsprechenden mittleren Konzentrationen des Seruminsulins besteht, insbesondere bei Betrachtung der Änderung gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten, eine

nahezu lineare Dosis-Wirkungsbeziehung (Tab. 7, 8). Summiert man die in vier Stunden-Intervallen bestimmten mittleren Konzentrationen der Glucose im Venen- und Kapillarblut sowie des Seruminsulins, so ist eine zusammenfassende Beurteilung möglich. Während einer Glucosedauerinfusion besteht eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung von verabreichter Glucosemenge und Seruminsulinkonzentration (Abb. 3). Eine zunehmende Linearisierung zwischen Glucosekonzentration und Glucosedosis ist mit zunehmender Einstellung eines Gleichgewichtes der Glucosehomöostase im späteren Verlauf der Untersuchung feststellbar. Ähnlich wie nach oraler Glucoseapplikation (19) kommt es in Abhängigkeit zur verabreichten Glucosemenge zu Unterschieden der kapillären und venösen Blutglucosewerte (Tab. 1, 2, 9, Abb. 2, 3, 4). Es ist bekannt, daß die kapillären und arteriellen Blutglucosekonzentrationen weitgehend übereinstimmen (19, 20, 40). Nach längerem Nahrungsentzug, z.B. nach 10 bis 12 Stunden Hunger, sind die Unterschiede zwischen arterieller und venöser bzw. kapillärer und venöser Blutglucosekonzentration minimal (19, 20). 15 bis 150 Minuten nach oraler Verabreichung von 100 g Glucose kommt es jedoch zu deutlichen und signifikanten Unterschieden zwischen kapillärer und venöser Blutglucosekonzentration (19). Die arteriovenösen bzw. kapillarvenösen Differenzen sind Folge einer gesteigerten Glucoseverwertung, die erst durch den Einfluß von Insulin ermöglicht wird. Die Bedeutung der arteriovenösen.

bzw. kapillarvenösen Differenzen der Blutglucosekonzentration als Index für die Glucoseaufnahme in der Peripherie ist allgemein anerkannt. Bei geeigneter Technik (Blutentnahme aus der angewärmten Fingerbeere, Verwendung des praktisch nicht störanfälligen Glucose UV-Tests mit Hexokinase/Glucose-6-Phosphatdehydrogenase) bildet also die kapillarvenöse Blutglucosekonzentrationsdifferenz ein gutes und einfach zu bestimmendes Maß für die Verwertung der Glucose in der Peripherie. Als weitere Folge der Insulinwirkung kommt es schon kurze Zeit nach Infusionsbeginn zu einem raschen Abfall der Konzentration der freien Fettsäuren. Zugleich zeigt sich in Abhängigkeit von der infundierten Glucosemenge ein Anstieg der kapillarvenösen Differenzen der Blutglucose als Ausdruck der Zunahme der peripheren Glucoseutilisation (Tab. 1, 2, 9, Abb. 2). Während bei niedrigen Zufuhraten von 0,25 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. und 24 g Glucose/Std. lediglich kapillarvenöse Differenzen um 10 mg/100 ml zu beobachten sind, steigen nach höherer Glucosezufuhr (0,5 g, 0,66 g und 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Std.) die Blutglucosekonzentrationsdifferenzen deutlich an und betragen im Mittel 20-30 mg/100 ml. Signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen sind jedoch nicht feststellbar.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die periphere Glucoseaufnahme bei kontinuierlicher Glucosezufuhr ab einer Dosis von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. nicht mehr wesentlich gesteigert werden kann. Es ist jedoch wichtig, daß die kapillarvenösen

Differenzen zu einem definierten Meßpunkt keine quantitative Aussage bezüglich der Verwertung einer bestimmten exogen zugeführten Glucosemenge erlauben. Sicherlich spielen eine bei hohen Glucosedosen vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber (34 a) und zunehmende Glucoseverluste über die Niere eine Rolle (45). Für die von uns untersuchten Zufuhrmengen von 0,25 g - 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. lag die Verwertung der zugeführten Glucose, gemessen durch die Urinausscheidung, zwischen 99 % und 100 % (Tab. 6).

Neben der peripheren Glucoseverwertung bildet der antilipolytische Effekt ein Maß für die biologische Wirkung des Insulins. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren erreichen 150 bis 180 Minuten nach Infusionsbeginn konstant niedrige Werte (Tab. 4, 11, Abb. 2, 5). Im Vergleich zu den Gruppen, denen eine höhere Glucosedosis verabreicht wurde, bestehen zu diesen Zeitpunkten nur nach Applikation der niedrigen Zufuhrrate von 0,25 g Glucose/kg KG/Std. signifikante Unterschiede.

Während einer Untersuchungsdauer von 3 Stunden wurde den Gruppen, die 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg KG/Std. erhielten, absolut im Mittel 105 bzw. 160 g Glucose intravenös zugeführt. Vergleicht man Seruminsulinkonzentrationen, kapilläre und venöse Blutglucosekonzentrationen sowie kapillarvenöse Differenzen mit den entsprechenden Werten nach oraler Applikation von 100 bzw. 150 g Glucose und gleicher Beobachtungsdauer, so ergeben sich

interessante Unterschiede. Der Vergleich einer intravenösen Dauerinfusion mit einer kurzzeitigen oralen Applikation von Glucose ist insofern berechtigt, da je nach oral verabreichter Glucosemenge infolge des Mechanismus der Magenentleerung immer nur annähernd physiologische Glucosemengen über einen unterschiedlichen Zeitraum an den Dünndarm weitergegeben werden. Untersuchungen ergaben, daß nach Applikation von 100 bzw. 150 g Glucose mit einer Störung der Glucosehomöostase beim Stoffwechselgesunden über einen Zeitraum von 3 bzw. 4 Stunden gerechnet werden kann (19, 21). Die anhand der Zeitintegrale ermittelten Durchschnittskonzentrationen über ein Beobachtungsintervall von 3 Stunden zeigen bei einem Vergleich der Seruminsulinkonzentrationen und der kapillarvenösen Konzentrationsdifferenzen nach einseitiger oraler Gabe und nach intravenöser Dauerinfusion ähnlicher Glucosemengen keine signifikanten Unterschiede. Die durchschnittlichen Glucosekonzentrationen im Kapillar- und Venenblut jedoch steigen nach intravenöser Dauerinfusion gegenüber einer vergleichbaren oral verabreichten Glucosemenge auf dreifache Werte an ($p < 0,001$) (21). Dieser Befund wird durch Ergebnisse von Cerasi und Mitarbeitern bestätigt (6 b). Es konnte gezeigt werden, daß nach intravenöser Glucoseverabreichung drei- bis viermal höhere Blutglucosekonzentrationen im Vergleich zur oralen Glucoseapplikation nötig waren, um eine gleiche Insulinsekretion zu erhalten.

Wenig untersucht wurden bisher metabolische Veränderungen nach Ende einer längeren Dauerinfusion mit Glucose oder Zuckeraus-

tauschstoffen (11, 22). Deshalb sollte durch kurzfristige Blutentnahmen nach Infusion von Glucose unterschiedlicher Dosierung versucht werden, Veränderungen wichtiger Stoffwechselparameter präziser zu erfassen. Im Anschluß an Dauerinfusionen mit 24 g und 48 g Glucose/Std. über einen Zeitraum von 6 Stunden wurden deshalb kurzfristige Blutentnahmen von 2 bis 60 Minuten nach Infusionsende vorgenommen (Tab. 9, 10, 11, Abb. 4, 5). 15 bis 30 Minuten nach Ende einer vorausgegangenen Dauerinfusion hatte sich bereits eine rasche Rückbildung insbesondere von Glucose- und Seruminsulinkonzentrationen gezeigt (Abb. 1, 2). Generell findet sich mit steigender Zufuhr rate und damit höheren Blutglucosekonzentrationen absolut gesehen ein rascherer Abfall der Blutglucosespiegel nach Infusionsende. Die tiefsten Werte waren für alle Zufuhr rates 30 Minuten nach Infusionsende zu beobachten. Im Gegensatz zu den von Förster et al. (11) für die Zufuhr rate von 1,0 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. gefundenen Ergebnissen, sind die Glucosekonzentrationen für die Zufuhrgrößen von 24 g und 48 g Glucose/Std. 60 Minuten nach Infusionsende immer noch signifikant unter dem Ausgangswert erniedrigt. Bereits 10 Minuten nach Infusionsende sind keine signifikanten Unterschiede der venösen und kapillären Blutglucosekonzentrationen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten nachweisbar. Die Seruminsulinkonzentrationen fallen im Vergleich zur Blutglucose, insbesondere nach höheren Glucosemengen, langsamer ab. Im allgemeinen werden jedoch die Ausgangswerte 30 bis 45 Minuten nach

Infusionsende erreicht.

Der Anstieg der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum nach Absetzen der Infusion erfolgt in Abhängigkeit zur infundierten Glucosemenge. 30 Minuten nach Infusionsende finden sich bei keiner der überprüften Zufuhrdaten signifikante Unterschiede gegenüber dem Meßpunkt am Ende der Infusion (Tab. 4, 9, Abb. 2, 4). Ein überschießender Anstieg der Konzentrationen der freien Fettsäuren und ein parallel dazu verlaufender Abfall der Seruminsulinkonzentrationen läßt sich für die Zufuhrdaten von 48 g Glucose/Std. feststellen (Tab. 12, Abb. 4). Durch den Wegfall der antilipolytischen Wirkung des Insulins scheint es über einen Rückkopplungseffekt zu dem schon von anderen Autoren beschriebenen excessiven Anstieg der freien Fettsäuren nach Ende einer längerdauernden Glucoseinfusion zu kommen (11, 12, 22). Im Gegensatz dazu konnten überschießende Reaktionen der Konzentration der freien Fettsäuren nach Infusion von Zuckeraustauschstoffen oder deren Kombination mit Glucose nicht beobachtet werden (11, 12, 22). Die Bedeutung des insbesondere nach hohen Glucosedosen beobachteten überschießenden Anstiegs der freien Fettsäuren, ist noch unklar. Es bestehen jedoch Hinweise für die Auslösung lokaler Thrombosen und Rhythmusstörungen nach Herzinfarkt bei hohen Konzentrationen der freien Fettsäuren im Blut (4 a). Bei einer niedrigen Infusionsrate von 0.25 g Glucose/kg KG/Std. war ein überschießender Anstieg der freien Fettsäuren nicht nachweisbar (12).

Konzentrationsabhängig kommt es bei kontinuierlichen Glucoseinfusionen zu einem geringen Zunahme des Blutlaktats, die jedoch im Vergleich zur Fructose- und Sorbitinfusionen gleicher Dosierung deutlich geringer ist (3, 14, 15, 22). In dem beobachteten Zeitraum von 15 bis 30 Minuten nach Infusionsende fällt die Laktatkonzentration prompt ab. Ebenso verhalten sich die Laktat-Pyruvat-Quotienten als Ausdruck des intrazellulären Redoxpotentials (39). Dieses im Vergleich zu Zuckeraustauschstoffen differente Verhalten der Glucose hat zu den unterschiedlichen Meinungen über die therapeutische Anwendung der Zucker und Zuckeralkohole beigetragen (13, 15, 22).

Bei der Verwendung von Glucosedauerinfusionen in der Diabetesdiagnostik ist zu bedenken, daß wichtige Bestandteile des Regelmechanismus der Glucosehomöostase, wie die Magenentleerung, die intestinale Resorption sowie die Sekretion der Enterohormone nicht berücksichtigt werden. Im Gegensatz zur intravenösen Stoßbelastung bleibt jedoch bei Glucosedauerinfusionen der kontinuierliche Stimulationsreiz auf die B-Zellen des Pankreas während der gesamten Infusionsperiode erhalten. Trotzdem führt auch unter diesen Umständen die Vernachlässigung der gastrointestinalen Faktoren zu einer im Vergleich zur oralen Glucosebelastung unvollständigen Diagnostik des Kohlenhydratstoffwechsels.

Weiterhin sprechen die im Vergleich zu Zuckeraustauschstoffen geringeren metabolischen Veränderungen während und nach Glucosedauerinfusion für die bevorzugte Anwendung dieses Kohlenhydrates in der parenteralen Ernährung bei Patienten mit intakter Glucosetoleranz.

V. Zusammenfassung

Die intravenöse Verabreichung von Glucose findet neben dem zu-
meist angewandten oralen Glucosetoleranztest gelegentlich in
der Diagnostik von Frühstadien des Diabetes mellitus Verwen-
dung. Weitaus größere Bedeutung jedoch kommt der Glucose in
der Infusionstherapie zu.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung unter-
schiedlich dosierter, kontinuierlich verabreichter Glucosemen-
gen auf verschiedene Stoffwechselfparameter am Menschen zu un-
tersuchen. Stoffwechselgesunden Probanden wurde über einen
Zeitraum von 4 Stunden 0,25 g, 0,5 g und 0,8 g Glucose/kg Kör-
pergewicht/Std. infundiert. In zwei weiteren Versuchsreihen
wurde über einen Zeitraum von 6 Stunden 24 g bzw. 48 g Gluco-
se/Std. verabreicht. Während und nach der Infusionsperiode
wurden die Glucosekonzentration im Kapillar- und Venenblut,
Insulin und freie Fettsäuren im Serum sowie Laktat und Pyruvat
im Venenblut gemessen.

Wie schon in früheren Untersuchungen fanden sich enge Bezie-
hungen zwischen infundierter Glucosemenge und Verhalten der
Glucosekonzentrationen im Kapillar- und Venenblut. Es zeigte
sich deutlich, daß eine nahezu lineare Beziehung zwischen ver-
abreichter Glucosemenge und venöser und kapillärer Blutgluco-
sekonzentration erst in der 4. Stunde nach Untersuchungsbe-
ginn, also nach Einstellung des "steady state" nachweisbar
ist. In den Zeitintervallen der ersten bis dritten Stunde

flacht die Kurve ab, d.h., der Anstieg der Blutglucosekonzentration wird anfänglich mit steigender Glucosezufuhr geringer. In dem von uns untersuchten Dosisbereich von 0,25 g bis 0,8 g Glucose/kg Körpergewicht/Std. zeigen die Seruminsulinkonzentrationen eine lineare Beziehung zur verabreichten Glucosemenge. Bei Dauerinfusionen über einen längeren Zeitraum (48 g Glucose/Std. über 6 Stunden) finden sich ab etwa der 180. Minute nahezu konstante Seruminsulinwerte. Ausdruck der biologischen Wirksamkeit des Insulins sind das Auftreten kapillarvenöser Differenzen der Blutglukose und der Abfall der freien Fettsäuren im Serum.

Bei einem Vergleich der über einen Zeitraum von 3 Stunden ermittelten Durchschnittskonzentrationen von Insulin und kapillarvenösen Konzentrationsdifferenzen zeigen sich zwischen der oralen und intravenösen Verabreichung ähnlicher Glucosemengen keine signifikanter Unterschiede. Die über den gleichen Zeitraum errechneten Glucosekonzentrationen im Kapillar- und Venenblut, waren nach intravenöser Dauerinfusion gegenüber einer vergleichbaren oral verabreichten Glucosemenge auf das Dreifache angestiegen. Intravenös verabreichte Glucose kann also die Insulinsekretion nur durch erheblich höhere Glucosekonzentration im Blut in ähnlichem Ausmaß wie nach oraler Gabe stimulieren.

Nach Infusionsende fallen die venösen und kapillären Glucosekonzentrationen in kurzer Zeit ab; etwas langsamer erfolgt das Absinken der Seruminsulinkonzentrationen. Bedingt durch den

Wegfall der antilipolytischen Wirkung des Insulins kommt es nach Ende der Infusionsperiode zu einem teilweise excessivem Anstieg der freien Fettsäuren im Serum. Im Gegensatz zu den Zuckeraustauschstoffen findet sich nur ein geringfügiger Anstieg des Laktat und Pyruvat im Blut, der sich nach Infusionsende in kurzer Zeit zurückbildet.

Die Umgehung der gastrointestinalen Faktoren führt bei Anwendung von Glucosedauerinfusionen im Gegensatz zur oralen Glucoseapplikation zu einer unvollständigen Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels. Die geringen Stoffwechselveränderungen während und nach Dauerinfusion von Glucose sprechen bei intakter Glucosetoleranz für die bevorzugte Anwendung dieses Kohlenhydrates in der parenteralen Ernährung.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Bagdade, J.D., Biermann, E.L., Porte, D.J. :
The significance of basal insulin levels in the evaluation of
the insulin response to glucose in diabetic and non diabetic
subjects.
J. Clin. Invest. 46, 1549 (1967)
- 2 Berg, F., Matzkies und H. Bickel:
Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glucose, Sorbit, Fructo-
se, Xylit und deren Mischungen.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 633 -638
- 3 Bergström, J., Hultman, E., Roch-Norlund, A.E.:
Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion.
Acta. med. scand. 184:359 (1968)
- 4 Bücher, T., R. Czok, W. Lamprecht, E. Latzke:
Fyruvat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.
H.U. Bergmeyer. Verlag Chemie , Weinheim 1963
- 4a Bucher H.W.:
Die Bedeutung der freien Plasmafettsäuren bei Myokardinfarkt.
Dtsch. med. Wschr. 99:16 (1974)
- 5 Cerasi, E., Luft, R. :
Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by
glucose infusion in human subjects.
Lancet 1963 II 1359
- 6 - - : Further studies on healthy subjects with low and high
insulin response to glucose infusion.
Acta endocr. (Kbh.) 55,305, 1967
- 6a Cerasi, E., R. Luft and S. Efendic:
Decreased sensivity of the pancreatic beta cells to glucose in
in prediabetic and diabetic subjects.
Diabetes 21:224 (1972)

- 6b Cerasi, E., Luft, R. and S. Efendic:
Dose response relation between plasma insulin and blood-glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects.
Lancet I, 794 (1973)
- 7 Dudrick, S., Macfadyen, B.V., van Buren, C.T., Ruberg, R.L. and Maynard, A.T.:
Parenteral hyperalimentation.
Ann. Surg. 176:259 (1972)
- 8 Duncombe, W.G.:
The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids.
Biochem. J. 88, 7-10 (1963)
- 9 Duncombe, W.G.:
The colorimetric determination of nonesterified fatty acids in plasma.
Clin. chem. acta 9:122 (1964)
- 10 Felber, J.P., Renold, A.E., Zahnd, G.R.:
The comparative metabolism of glucose, fructose, galactose and sorbitol in normal subjects and diseas states.
Mod. Probl. Pädiat. 4:467 (1959)
- 11 Förster, H., D. Zagel:
Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glucose und Zuckeraustauschstoffen.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1300
- 12 Förster, H., Heller, L., Hellmund, U.:
Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glucose, Fructose und Xylit über 48 Stunden.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1723-1729
- 13 Förster, H. und Hoffmann, H.:
Biochemische Überlegungen zur Verwendung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung.
Infusionstherapie 1:265 (1972)

- 14 Förster, H. und H. Hoffmann:
Biochemische Überlegungen zur Verwendung von Kohlenhydraten in
der parenteralen Ernährung.
Infusionstherapie 4:265-279 (1973/74)
- 15 Förster, H., M. Haslbeck und H. Mehnert:
Zur Bedeutung der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung
Die Infusionstherapie: Band 1, Nummer 3, Februar 1974
- 16 Genuth, S., L.A. Frohman and H.E. Lebovitz:
A radioimmunological assay method for insulin using insulin
 ^{125}J and gel filtration.
J. Clin. Endocr. 25, 1043 (1965)
- 17 Graber, A.L., Wood, F.C., Williams, R.H.:
Serum immunoreactive insulin response during prolonged glucos
infusions in non diabetic and diabetic humans.
Diabetes 16, 145 (1967)
- 18 Hales, C.N. and P.S. Randle:
Immunoassay of Insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963)
- 19 Haslbeck, M., Pröls, H., Förster, H. und H. Mehnert:
Stoffwechseluntersuchungen zur Oralen Glucosetoleranz bei Ge-
sunden und subklinischen Diabetikern.
Zschr. Ernährungswiss., Suppl. 15, 108 (1973)
- 20 Haslbeck, M.:
Labormethoden und diagnostisches Vorgehen bei Diabetes melli-
tus.
Med. Welt, 1975 (im Druck)
- 21 Haslbeck, M.:
Unveröffentlichte Ergebnisse.
- 22 Haslbeck, M.:
Zur parenteralen Verabreichung von Zuckeraustauschstoffen mit
besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus.
Infusionstherapie 1:569-576 (1973/74)

- 23 Herbert, V., Kam-Seng Lau, Ch.W. Gottlieb, S. Bleicher:
Coated charcoal immunoassay of insulin.
J. Endocr. 25, 1375 (1965)
- 24 Heuckenkamp, P.U., Marshall, M., Kuchlbauer, K., Zöllner, N.:
Über das Verhalten der freien Fettsäuren und Triglyceride, des
Cholesterins und Kaliums, sowie des Insulins im Plasma während
langdauernder, intravenöser Glucosezufuhr bei stoffwechselge-
sunden Menschen.
Infusionstherapie I:43-47 (1973/1974)
- 25 Hohorst, H.J.:
L-(+)-Laktat: Bestimmung mit Laktatdehydrogenase und NAD. In:
Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Auflage, Hrsg. H.U.
Bergmeyer. Verlag Chemie, Weinheim 1970
- 26 Kaye, R., M.L. Williams, G. Barbero:
Comparative study of glucose and fructose metabolism in infants
with reference to utilisation and to the accumulation of glyco-
lytic intermediates.
J. clin. Invest. 37:752 (1958)
- 27 Keane, P.M., J. Pearson and W.H.C. Walker:
Dextran coated charcoal immunoassay of insulin.
Diabetologica 4, 339 (1968)
- 28 Kreyszig, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Verlag Vandenhoeck Rupprecht, Göttingen, 3. Nachdruck 1970
- 29 Löffler, G., Weiß, L.:
Die radioimmunologische Bestimmung von Insulin.
In H. Breuer und L. Krüskemper: Methoden der Hormonbestimmung.
Thieme Verlag Stuttgart
- 30 Malherbe, C., Heller, F., De Gasparo, M., De Hertogh, R., Hoet,
J.J.:
Insulin response during prolonged glucose infusion.
J. Clin. Endocrin. Metab. 30, 535 (1970)

- 31 Meade, R.G. and H.M. Knitgaard:
A simplified method for immunoassay of human serum insulin.
J. Nucl. Med. 3, 407 (1962)
- 32 Mehnert, H., M. Haslbeck und H. Förster:
Zur Prüfung der oralen Glucosetoleranz.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1763 (1972)
- 33 Moorhouse, J.A., Smithen, C.S., Houston, E.S.:
A study of glucose transport kinetics in man by means of continuous glucose infusions.
J. Clin. Endocr. 27:256 (1967)
- 34 Morgan, C.R. and Lazarow, A.:
Immunoassay of insulin: two antibody system. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats.
Diabetes 12, 115 (1963)
- 34a Nilsson, L.H. and E. Haltman:
Liver and muscle glycogen in man after glucose and fructose infusion.
J. Clin. Lab. Invest. 35:5 (1974)
- 35 Perley, M.M., Kipnis, D.M.:
Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects.
Diabetes 15, 867 (1966)
- 36 Reaven, G.W., Farquhar, J.W.:
Steady state plasma insulin response to continuous glucose infusion in normal subjects.
Diabetes 18, 273, 1969
- 37 Sall, S., Brofman, B. and Stone, M.L.:
Nutritional support of patients with intravenous hyperalimentation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 114:500 (1972)

- 38 Schmidt, F.H.:
Die Enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961) 1244
- 39 Scholz, R.:
Das Metabolitenpaar Lactat-Pyruvat als Redoxindikator.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 351:387-398 (1965)
- 40 Somogyi, M.:
Studies in arteriovenous differences in blood sugar.
I. Effect of alimentary hyperglycaemia on the rate of extrahepatic glucose assimilation.
J. Biol. Chem. 174:189 (1948)
- 41 Steele, R.:
The influence of insulin on the hepatic metabolism of glucose.
Ergebn. Physiol. 57:91 (1966)
- 42 Wierzuchowski, M., W. Pieskow, E. Owsiany:
Intermediärer Kohlenhydratstoffwechsel. VI. Zuckerassimilation, Phosphor und Wasserstoffwechsel bei intravenöser Dauerinjektion der Glycose, Fructose und Galaktose.
Biochem. Z. 230, 146-224 (1931)
- 43 Woodyatt, R.T., W.D. Sansum, R.M. Wilder:
"Prolonged and accurately timed intravenous injections of sugar".
J. Amer. Med. Ass. 65:1067-1070 (1915)
- 44 Yalow, R.S. and Berson, S.A.:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)
- 45 Zöllner, N., Heuckenkamp, P.U.:
Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischen Diabetes.
Z. ges. exp. Med. 153, 112-130 (1970)

Lebenslauf

Ich, Bernhard Vigener, wurde am 23.5.1947 als drittes Kind des praktischen Arztes Dr. Karl Vigener und seiner Frau der Ärztin Katharina Vigener geb. Schmitt geboren. -

Die Kindheit verbrachte ich im Hause der Eltern im oberbayerischen Dorf Albaching. 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule. Anschließend begann ich die Gymnasialzeit am humanistischen Gymnasium der Benediktinerabtei Kloster Schäftlarn. 1963 wechselte ich auf das Wilhelmsgymnasium in München über, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte. -

An der Universität München studierte ich 11 Semester Medizin. Im Juli 1973 beendete ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an der Privatklinik Dr. Schlemmer am Tegernsee, auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Neuperlach und 6 Monate bei Prof. Dr. H. Mehnert, an der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing. Die Approbation als Arzt erhielt ich mit dem 30.9.1974.

Im Januar 1975 begann ich die Ausbildung zum Psychotherapeuten an der Deutschen Akademie für Psychoanalyse in München. Zur Zeit bin ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr tätig. Mein angestrebtes Berufsziel ist die Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie verbunden mit psychoanalytischer Tätigkeit.

